



Facoltà di Scienze Politiche
Dipartimento di Scienze Politiche

Dottorato in Diritto pubblico, comparato e internazionale
Curriculum Diritto Pubblico dell'Economia
XXXVI ciclo

*Profili regolatori del farmaco nella gestione della pandemia: dalla
sperimentazione dei medicinali all'approvazione "condizionata" dei
vaccini COVID-19*

Tutor: *Chiar.mo Prof. Roberto Miccù*
Co-Tutor: *Chiar.mo Prof. Fabio Elefante*

Candidata: *Diana Amoroso*

A Claudio, Clelia e Giulio

Diritti riservati

Indice

Sommario

Introduzione	5
Primo Capitolo: gli strumenti di accesso precoce al farmaco.....	7
1. La legislazione in materia di medicinali: il quadro regolatorio di riferimento .	7
2. L'autorizzazione alla sperimentazione clinica dei medicinali.....	15
3. Le deroghe sulla sperimentazione durante la pandemia: approccio gestionale e terapeutico nei confronti della malattia COVID-19	27
4. L'impiego di farmaci <i>off-label</i> : il caso idrossiclorochina e la libertà prescrittiva durante la pandemia	30
5. L'uso compassionevole dei farmaci in fase di sperimentazione.....	40
Secondo Capitolo: le autorizzazioni all'immissione in commercio condizionate (CMA - <i>Conditional Marketing Authorisation</i>).....	51
1. L'autorizzazione a commercializzare un farmaco	51
2. Le singole procedure autorizzative nazionali e comunitarie.	62
3. Le autorizzazioni all'immissione in commercio condizionate (CMA - <i>Conditional Marketing Authorisation</i>).	71
4. Il procedimento di autorizzazione all'immissione in commercio dei vaccini COVID-19.	82
Terzo Capitolo: Obbligo di vaccinazione COVID-19 e profili di costituzionalità....	92
1. Il diritto alla salute: presupposti per l'ammissibilità dell'obbligo vaccinale..	92
2. Il diritto a non curarsi: presupposti e limiti.....	101
3. Obbligo vaccinale a seguito della diffusione COVID-19 tra "obbligo" e "spinta gentile"	111
4. La sentenza n. 14 del 2023: la Consulta avalla l'operato del legislatore.....	127
5. Valutazioni scientifiche e compatibilità con la riserva di legge	131
Conclusioni	137
Bibliografia.....	143

Introduzione

La pandemia da SARS-CoV-2, partita da Wuhan, in Cina, e poi diffusasi a macchia d'olio in tutti gli Stati del mondo, ha messo a dura prova i sistemi sanitari di ogni Paese, obbligando i governi, soprattutto nella prima fase della pandemia, ad imporre restrizioni alle libertà individuali per contenere la diffusione dei contagi, per poi giungere alla previsione dell'obbligo vaccinale.

L'obiettivo di questa tesi è quello di analizzare, per ogni fase di gestione dell'emergenza sanitaria, i profili regolatori del farmaco incisi dalla situazione pandemica, valorizzando così tutto il ciclo di vita del medicinale.

In tal senso, l'analisi parte, quindi, dalla "sperimentazione clinica", con approfondimento relativo agli strumenti di accesso precoce dei medicinali, quali l'utilizzo *off-label* e l'uso compassionevole del farmaco, per finire con l'approvazione "condizionata" dei vaccini Covid-19, a seguito della quale è stato introdotto l'obbligo vaccinale, la cui compatibilità costituzionale è stata recentemente oggetto di pronunce della Corte costituzionale che, intervenute a pandemia conclusa, offrono interessanti spunti di riflessione.

In tale ottica, nel primo Capitolo si intende analizzare la fase precedente rispetto all'immissione in commercio di un farmaco e nella specie di un vaccino, vagliando la fase della sperimentazione, l'utilizzo *off-label* dei farmaci e l'uso compassionevole. Si tratta infatti di procedimenti che hanno subito deroghe durante la pandemia e che pertanto necessitano di una nuova "lettura". Tale prima analisi consente di evidenziare come, sia durante che successivamente la pandemia, la crescente scarsità di risorse per il Servizio sanitario nazionale e il necessario rispetto dell'equilibrio di bilancio di cui all'art. 81, primo comma, Cost. devono essere coniugati con la possibilità di accesso rapido dei farmaci con valore aggiunto per il SSN, con la conseguenza che risulta fondamentale agire, da una parte su un'ottimizzazione dei tempi di accesso e dall'altra su un attento monitoraggio sull'uso dei medicinali immessi in commercio.

Nel secondo Capitolo, vengono analizzate le principali procedure amministrative di Autorizzazione all'Immissione in Commercio dei farmaci (AIC) gestite dalle

autorità regolatorie del farmaco, quali AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) e EMA (*European Medicines Agency*), per poi ricostruire il contesto normativo di riferimento che ha condotto alla “speciale” autorizzazione dei vaccini Covid-19.

Si apre così l’indagine verso la ricostruzione delle autorizzazioni all’immissione in commercio condizionate (CMA - *Conditional marketing authorisation*), specifica procedura autorizzativa utilizzata per i vaccini Covid-19, in relazione alla quale si sono posti dubbi di legittimità costituzionale, atteso l’obbligo di vaccinazione generalizzato imposto dal Governo per fronteggiare la diffusione del virus.

Posto tale contesto normativo, si intende, infine, valutare la compatibilità costituzionale dell’obbligo vaccinale previsto durante la pandemia, sempre nell’ottica di individuare il corretto bilanciamento di interessi, tra il diritto della salute e il diritto all’autodeterminazione, al fine di capire quando quest’ultimo deve cedere a fronte dell’impellente necessità di salvare la salute collettiva.

Il lavoro tiene in considerazione dell’attuale processo di revisione della legislazione farmaceutica avviato dalla Commissione europea in data 26 aprile 2023 con la “*proposta di regolamento che stabilisce le procedure dell’unione per l’autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano, definisce le norme che disciplinano l’agenzia europea per i medicinali, modifica i regolamenti (CE) n. 1394/2007 e (UE) n. 536/2014 e abroga i regolamenti (ce) n. 726/2004, (CE) n. 141/2000 e (CE) n. 1901/2006*”, con l’intento di garantire che i pazienti in tutta l’Unione europea possano accedere tempestivamente e in modo equo ai medicinali, soprattutto alla luce delle criticità emerse durante la pandemia.

Primo Capitolo: gli strumenti di accesso precoce al farmaco

1. La legislazione in materia di medicinali: il quadro regolatorio di riferimento

Al fine di introdurre la tematica oggetto del presente Capitolo, relativa alla “prima fase” regolatoria del farmaco, occorre mettere in luce le peculiarità del “bene farmaco”, prodotti particolarmente sensibili che presentano un nesso diretto con la salute.

Ebbene, “farmaco” o “medicinale” sono termini sinonimi nel linguaggio corrente, impiegati per riferirsi a qualsiasi sostanza o associazione di sostanze che, secondo quanto recita la normativa italiana vigente, sia presentata come avente proprietà curative o di prevenzione delle malattie, e possa essere utilizzata per ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche (art. 1 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, c.d. Codice dei medicinali)¹.

Tali azioni sono svolte dalla componente del farmaco denominata “principio attivo”, il quale, per essere introdotto nell’organismo, viene di solito protetto e veicolato con particolari materiali di rivestimento, detti eccipienti².

La rivoluzione industriale che ha caratterizzato i primi anni del XX secolo è stata il motore alla base della nascita delle industrie farmaceutiche. Viene infatti sottolineato che *“le prime società farmaceutiche furono fondate da uomini d'affari spesso in collaborazione con intraprendenti farmacisti impegnati nella ricerca, sviluppo e produzione di sostanze chimiche farmacologicamente attive”*³.

Il progresso scientifico e le rivoluzioni industriali hanno alimentato in tutto il mondo le nuove industrie chimiche, che costituiscono il fondamento delle future industrie chimico-farmaceutiche. La massiccia produzione di farmaci di sintesi che fecero il loro ingresso nei mercati di tutto il mondo imponeva agli ordinamenti

¹ In merito ai vaccini, quale speciale categoria dei medicinali, si rinvia al secondo Capitolo.

² L.ARNAUDO, G. PITRUZZELLA, *La cura della concorrenza, l'industria farmaceutica tra diritti e profitti, I capitelli*, 2019, pag. 15.

³ L.CAPRINO, *Il farmaco settemila anni di storia, dal rimedio empirico alle biotecnologie*, Armando editore, 2011.

giuridici nazionali di adottare idonee normative per la regolamentazione, produzione, registrazione e vendita di questi prodotti, atteso il potenziale rischio per la salute pubblica.

Tali normative, tuttavia, erano carenti per quanto concerneva gli aspetti legati alla sicurezza di tali prodotti, probabilmente anche a causa del fatto che, fino ad allora, non si erano verificati “eventi avversi” gravi.

Tuttavia, già negli anni ‘30 iniziarono a verificarsi i primi casi di eventi avversi legati alla somministrazione di medicinali, anche se quello più eclatante si verificò negli anni ‘60 con il cosiddetto “caso Talidomide”⁴.

Da quel momento in poi la regolamentazione normativa in materia di farmaci si è maggiormente focalizzata anche sugli aspetti legati alla sicurezza dei medicinali⁵.

In particolare, in Europa il processo di armonizzazione e sviluppo della legislazione farmaceutica è iniziato proprio negli anni ‘60 con l’adozione della Direttiva 65/65/CEE⁶ che ha stabilito che la documentazione da produrre per ottenere l’autorizzazione alla commercializzazione di un farmaco dovesse comprendere risultati di test fisico-chimici, test biologici, farmacologici e tossicologici, test e sperimentazioni cliniche.

⁴ Questo medicinale, utilizzato come sonnifero, era venduto in 46 paesi e considerato sicuro anche per i bambini e le donne incinte. Tuttavia, negli anni '60 venne usato off label anche per la nausea mattutina legata alla gravidanza e, successivamente, si è scoperto che tale somministrazione poteva causare una malformazione nel feto, nota come focomelia. La vendita di Talidomide incrementò drasticamente in pochi anni e, entro il 1960, solo in Germania vennero prodotte circa 15 tonnellate di farmaco. In USA la Talidomide non ottenne l’autorizzazione all’immissione in commercio per una presunta associazione tra il farmaco e lo sviluppo di neuropatie periferiche. Fin dall’inizio degli anni Sessanta si osservò un incremento di neonati con malformazioni congenite degli arti e fu ipotizzata una correlazione con l’assunzione materna di Talidomide in corso di gravidanza. Il farmaco venne pertanto ritirato dal commercio nel 1961; l’incidenza di malformazioni degli arti è ritornata nei limiti dopo il ritiro dal commercio, confermando l’effetto teratogeno della Talidomide. Questa vicenda favorì negli Stati Uniti prima, e in Europa e in Giappone poi, la nascita di leggi che promossero la corretta sperimentazione dei medicinali. A questo episodio si deve inoltre nella pratica la nascita della Farmacovigilanza, l’insieme delle attività volte all’individuazione, valutazione e prevenzione di effetti avversi o altri problemi correlati all’utilizzo dei farmaci. La Farmacovigilanza ha l’obiettivo di monitorare costantemente il farmaco durante il suo impiego nella pratica clinica, con lo scopo di individuare la comparsa di reazioni avverse e verificare gli effetti terapeutici osservati nella sperimentazione clinica, confermandoli e/o individuandone di nuovi.

⁵ G. F. FERRARI, F. MASSIMINO, *Diritto del farmaco*, Bari, 2015, 94 ed ivi il riferimento a M. P. GNES, *Farmaci*, in Trattato di diritto amministrativo europeo, (a cura di) M. P. CHITI, G. GRECO, Milano, 2007, 1076.

⁶ Direttiva 65/65/CEE del 26 gennaio 1965 per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali.

Successivamente, nel 1975 sono state introdotte altre due direttive del Consiglio, la prima (Direttiva del Consiglio 75/318/CEE, 1975⁷) relativa ai test sui medicinali da effettuare da parte delle aziende che richiedono un'autorizzazione all'immissione in commercio, e la seconda (Direttiva del Consiglio 75/319/CEE, 1975⁸) relativa ad una procedura per l'autorizzazione all'immissione in commercio allo scopo di promuovere la libera circolazione dei medicinali. Tale ultima direttiva ha anche istituito un comitato consultivo della Commissione europea chiamato Comitato per le specialità medicinali o CPMP (oggi ridenominato Comitato per i medicinali per uso umano o CHMP⁹) per aiutare gli Stati membri dell'UE ad adottare una posizione comune in merito alle decisioni sul rilascio di un'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC¹⁰).

La normativa nazionale ed euro-unitaria in materia farmaceutica si è, quindi, stratificata nel corso degli anni, partendo dalla prima Direttiva 65/65/CEE, fino alle più recenti Direttive 2001/83/CE, 2003/94/CE, 2004/24/CE, 2004/27/CE, a cui hanno fatto seguito i decreti legislativi nazionali attuativi delle medesime, e si è cristallizzata, nell'ordinamento nazionale, con l'adozione del cd. Codice dei medicinali per uso umano (decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219) recante “*Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE*”.

⁷ Si tratta della Direttiva 75/318/CEE del Consiglio del 20 maggio 1975, relativa al ravvicinamento delle legislazioni degli Stati Membri riguardanti le norme ed i protocolli analitici, tossico farmacologici e clinici in materia di sperimentazione delle specialità medicinali.

⁸ Si tratta della seconda Direttiva 75/319/CEE del Consiglio del 20 maggio 1975, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali.

⁹ Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) è il comitato dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) responsabile per i medicinali umani. In particolare, nell'ambito della procedura centralizzata, il CHMP è responsabile di (i) effettuare la valutazione iniziale delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio a livello dell'UE; (ii) valutare le modifiche o eventuali proroghe (c.d. «variazioni») ad un'autorizzazione all'immissione in commercio esistente, considerando le raccomandazioni del comitato di valutazione del rischio di farmacovigilanza dell'Agenzia sulla sicurezza dei medicinali sul mercato e, se necessario, raccomandando alla Commissione europea modifiche all'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale o la sua sospensione o ritiro dal mercato. Il CHMP e i suoi gruppi di lavoro contribuiscono, inoltre, allo sviluppo della regolamentazione dei medicinali e della medicina, fornendo consulenza scientifica alle imprese che ricercano e sviluppano nuovi medicinali; predisponendo linee guida scientifiche e orientamenti normativi per aiutare le aziende farmaceutiche a preparare domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e cooperando con i partner internazionali per l'armonizzazione dei requisiti normativi.

¹⁰ Per l'analisi delle singole procedure previste per l'ottenimento di una autorizzazione all'immissione in commercio si rinvia al secondo Capitolo.

La legislazione farmaceutica dell'UE ha, pertanto, consentito l'autorizzazione di medicinali sicuri, efficaci e di qualità elevata.

Si tenga presente che la normativa citata è oggetto attualmente di una profonda revisione legislativa. In questo senso, in data 26 aprile 2023, la Commissione ha adottato una *“proposta di regolamento del parlamento europeo e del consiglio che stabilisce le procedure dell'Unione per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano, definisce le norme che disciplinano l'Agenzia europea per i medicinali, modifica i regolamenti (CE) n.1394/2007 e (UE) n.536/2014 e abroga i regolamenti (CE) n.726/2004, (CE) n.141/2000 e (CE) n.1901/2006”*.

La proposta di revisione della legislazione farmaceutica dell'UE si basa sul livello elevato di tutela della sanità pubblica e di armonizzazione già conseguito per l'autorizzazione dei medicinali. L'obiettivo generale della riforma è garantire che i pazienti in tutta l'UE possano accedere tempestivamente e in modo equo ai medicinali.

Un altro obiettivo della proposta è migliorare la sicurezza dell'approvvigionamento e affrontare le carenze attraverso misure specifiche, tra cui obblighi più severi, per i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, di notificare le carenze potenziali o effettive e i ritiri dal commercio, le cessazioni e le sospensioni del commercio prima della prevista interruzione della fornitura continua di un medicinale al mercato. Al fine di sostenere la competitività globale e il potere innovativo del settore, occorre trovare il giusto equilibrio tra gli incentivi all'innovazione, con una maggiore attenzione alle esigenze mediche insoddisfatte, nonché misure in materia di accesso e accessibilità economica.

Prima di analizzare gli aspetti più prettamente tecnici legati alla nozione di farmaco, è opportuno svolgere alcune osservazioni sulla natura stessa del “bene farmaco”, economica e giuridica.

Il farmaco è, infatti, un bene di rilevanza giuridica, sia in quanto strumentale alla tutela della salute, sia in quanto possibile oggetto di rapporti economici, la cui disciplina normativa, di conseguenza, rappresenta il crocevia di differenti interessi¹¹.

¹¹ Quello dei medicinali è *“un settore nel quale la tutela della salute pubblica [...] è indissolubilmente connessa alle regole di produzione e di circolazione della merce”*, L. TORCHIA, *Il governo delle differenze. Il principio di equivalenza nell'ordinamento europeo*, Bologna, 2006, 90. Sulla Direttiva 83/2001/CE come “convergenza comunitaria” tra le legislazioni nazionali e il difficile equilibrio tra la tutela della salute e la tutela della concorrenza nel settore dei medicinali (prima del recepimento con D. Lgs. 24 aprile 2006, n. 219), F. MERUSI, *Limiti alla concorrenza e stati “recalcitranti”*: il caso recente

Lo stesso Codice comunitario dei medicinali per uso umano¹², sopra citato, rappresenta, sia la normativa di riferimento dal punto di vista scientifico per la produzione e commercializzazione dei farmaci, sia la regolamentazione atta ad armonizzare le discipline nazionali¹³ degli Stati membri dell'Unione europea relativamente alle attività farmaceutiche inerenti alla libera circolazione dei medicinali¹⁴.

In quest'ottica, infatti, l'Unione ha inteso superare la disparità tra le disposizioni nazionali che hanno l'“*effetto di ostacolare gli scambi dei medicinali*” con “*un'incidenza diretta sul funzionamento del mercato interno*”, nonché perseguire lo “*scopo principale delle norme relative alla produzione, alla distribuzione e all'uso di medicinali*” che “*deve essere quello di assicurare la tutela della sanità pubblico*” (art. 168, par. 4, c) TFUE).

Considerando il bene farmaco quale strumento di rapporti economici, non può omettersi di considerare che la ricerca scientifica e pertanto la scoperta e lo sviluppo di un farmaco si concretizza in un'attività di sperimentazione che impone costi e

della direttiva “*codice del farmaco*” non recepita dall'ordinamento italiano e dal disegno di legge sugli emoderivati, in *Sanità Pubblica e Privata* 11-12/04, 1063 ss. Sul punto cfr. Considerando 2, 14, 29 della Direttiva 83/2001/CE, Considerando 3 della Direttiva 27/2004/UE, artt. 30 e 36 TFUE.

¹² Direttiva 2001/83/CE recante un Codice comunitario dei medicinali per uso umano attuata con D. Lgs. 24 aprile 2006, n. 219. Sull'uso del farmaco in Italia si veda il Rapporto Nazionale gennaio-settembre 2014, *L'uso del farmaco in Italia*, Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali, AIFA.

¹³ Sulla disciplina del farmaco in Italia: G. F. FERRARI, F. MASSIMINO, *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, Bari, 2015, 24 ss.; M. P. GENESIN, *La disciplina dei farmaci*, in *Salute e sanità*, (a cura di) R. Ferrara, in *Trattato di biodiritto*, (diretto da) S. RODOTÀ, P. ZATTI, Milano, 626 ss.; M. GNES, *Farmaci*, in *Trattato di diritto amministrativo europeo*, parte speciale, II, (a cura di) M. P. CHITI, G. GRECO, Milano, 2007, 1076 ss.; M. GOLLA, voce *Farmaci*, in *Dig. Disc. Pubbl.*, VI, Torino, 1991, 245 ss.

¹⁴ Sull'armonizzazione in riferimento alla libera circolazione delle merci si veda L. TORCHIA, in op. cit., 55, 56. Si veda inoltre F. POCAR, *Commentario breve ai Trattati della Comunità e dell'Unione Europea*, Padova, 2001, specie dove si dice che “l'armonizzazione in materia sanitaria deve comunque perseguire un livello elevato di protezione, come è prescritto dall'art. 114 TFUE”, cit. 614; F. POCAR, *Il ravvicinamento delle legislazioni nazionali nella Comunità economica europea*, in *La sfida europea*, (a cura di) M. MISTRI, M. PAPISCA, Padova, 1984, 93 ss., specie in riferimento all'accostamento dei termini “armonizzazione” e “ravvicinamento”. Per la giurisprudenza europea sul ravvicinamento delle legislazioni nazionali, cfr. da ultimo C. giust. UE, 24 novembre 2016, C662/15, LOHMANN RAUSCHER International GmbH & Co. KG c. BIOS Medical Services GmbH, in materia di vendita di dispositivi medici. E in generale sulla libera circolazione delle merci cfr. anche C. giust. UE, 22 settembre 2016, C-525/14, Commissione europea c. Repubblica Ceca e Repubblica; C. giust. UE, 29 settembre 2016, C-492-14, Essent Belgium NV c. Vlaams Gewest. Inoltre, sui diritti spettanti all'agenzia europea di valutazione dei medicinali cfr. C. giust. UE, 1 ottobre 2015, C-452/14, AIFA, Ministero della salute c. Doc Generici Srl. Si noti come “allo stato attuale del diritto dell'Unione è difficile evitare, finché l'armonizzazione dei provvedimenti necessari a garantire la tutela della salute non sarà più completa, che sussistano differenze fra gli Stati membri nella qualificazione dei prodotti nell'ambito di applicazione della direttiva 2001/83”, cit., C. giust. UE, 4 ottobre 2013, C-109/12, Laboratoires Lyocentre c. Sosiaalija terveystalun lupaja valvovtaviarasto.

investimenti in capo a chi la conduce, nonché l'osservanza di una serie di controlli da parte dell'Autorità regolatoria di settore¹⁵, risultando ovunque il mercato dei medicinali largamente corretto da interventi autoritativi.

Proprio al fine di consentire alle aziende farmaceutiche di investire “nella ricerca scientifica e tecnica, essenziale ormai per assicurare l'ulteriore progresso nel settore della produzione farmaceutica”, la storica sentenza della Corte costituzionale n. 20 del 20 marzo 1978 ha dichiarato l'illegittimità costituzionale dell'art. 14 del r.d. 29 giugno 1939, n. 1127 (Testo delle disposizioni legislative in materia di brevetti per invenzioni industriali), che escludeva la brevettabilità dei medicinali¹⁶.

¹⁵ Come si avrà modo di analizzare nei successivi paragrafi, in merito alla sperimentazione si precisa che l'AIFA svolge, un importante ruolo nell'attività di sperimentazione clinica, garantendo la corretta applicazione della normativa europea e nazionale sulla sperimentazione clinica, favorendo al contempo la ricerca internazionale. L'Agenzia, inoltre, cura la rete informatica e culturale dei Comitati Etici locali, garantisce il funzionamento dell'Osservatorio Nazionale sulle Sperimentazioni Cliniche (OsSC) per verificare il grado di innovatività e le aree della ricerca pubblica e privata in Italia.

¹⁶ La sentenza offre un interessante excursus sulle ragioni alla base del divieto che, stante l'interesse non solo di carattere prettamente storico che rivestono, si riportano nella loro interezza: *“l'origine del divieto di brevettazione dei prodotti farmaceutici si trova nelle deliberazioni del Parlamento subalpino sul progetto legislativo in tema di privative industriali, divenuto poi legge 12 marzo 1855, n. 782, più conosciuta attraverso il provvedimento con cui fu estesa alla Lombardia (r.d. 30 ottobre 1859, n. 3731). L'art. 6 di questo testo conteneva una esclusione, introdotta su proposta del deputato Luigi Carlo Farini, secondo la quale non potevano costituire "argomento di privativa... i medicinali di qualunque specie". Veramente, già nel dibattito della Camera dei deputati, appare difficile cogliere una univoca ratio legis di questa disposizione, che contrastava con la linea del progetto governativo e con quella difesa dalla Commissione parlamentare. I due motivi fatti valere più direttamente dal Farini si fondavano sulla opportunità di evitare che ciarlatani, speciali e "segretisti" profittassero dell'attestato di privativa per smerciare prodotti non utili alla salute, e, meno coerentemente, sulla intenzione di rinviare la disciplina della materia ad un "codice sanitario ed igienico" che già si stava approntando. Peraltro, sia negli interventi del Farini che in quelli dei deputati consenzienti con la sua proposta, emergeva anche la preoccupazione per il "rincarimento cagionato dalla privativa" e l'idea che allo scopritore - inventore - filantropo, il quale dispensa a tutti gli uomini il frutto delle sue ricerche a rimedio della fisica fragilità, non spetti nessuna forma di remunerazione economica, salvo quei premi che i corpi rappresentativi avrebbero immancabilmente deliberato a favore di chi arrecasse davvero "un segnalato beneficio" in questo campo. Si sono rievocati i molteplici e, per così dire, giustapposti motivi del voto che ebbe luogo il 5 dicembre 1854 nella Camera dei deputati del regno sardo (ed ebbero qualche peso anche i timori dei farmacisti torinesi per la preparazione dei medicinali nelle farmacie), perché le incertezze circa la ratio legis, se fino alla entrata in vigore della Costituzione repubblicana ed in particolare del suo art. 3, primo comma, facevano sorgere più di un dubbio circa la saggezza della via prescelta dal legislatore (ed erano perciò argomento di politica legislativa), a partire dal 1 gennaio 1948 potevano dar luogo ad una questione di legittimità costituzionale, risultando inadeguati ad offrire un idoneo fondamento giustificativo alla deroga che la disposizione dell'art. 14, primo comma, del r.d. n. 1127 del 1939 dispone nei confronti della disciplina generale in tema di brevetti per invenzioni industriali. La possibilità di prospettare in termini di costituzionalità, nell'ambito dell'art. 3, primo comma, Cost., la questione che prima si poneva in termini di opportunità, è confermata dal modo come Antonio Scialoja, commissario regio per il dibattito alla Camera, riassume nella sua relazione al progetto governativo l'essenza del problema: "...se egli è vero che l'inventore di un processo acconcio a garantire dal deperimento una materia qualunque ha diritto a conseguire una privativa, per qual motivo dovrebbe essere spogliato di simil diritto l'inventore di una medicina atta a conservare la vita dell'uomo?"*

È evidente, quindi, che la necessità di garantire alle imprese di coprire i costi di investimento della ricerca scientifica venne fondata sull'idea che il brevetto sia necessario all' *“attribuzione e commisurazione dell'esclusiva nei limiti necessari a garantire la funzione di remunerazione di attività e investimenti dedicati all'innovazione, e obiettivi vari in specifici risultati direttamente utilizzabili a fini industriali”*.

Una volta superate le resistenze iniziali, anche grazie alla spinta di teorie economiche¹⁷, è stata quindi ammessa la possibilità di sottoporre a privativa industriale, mediante la concessione di brevetti, i farmaci di cui sono titolari le società farmaceutiche.

Passando, invece, all'esame del bene farmaco quale strumento di tutela della salute, si evidenzia che i termini “farmaco”, “medicinale” e “prodotto medicinale” sono stati usati nel corso degli anni come sinonimi¹⁸; di contro, di recente si è preferito usare il termine medicinale, impiegato anche nelle direttive comunitarie che disciplinano questo settore.

Si intende per medicinale:

- a) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane;
- b) ogni sostanza o associazione di sostanze che possa essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica.

Un farmaco (o medicinale) è, quindi, una sostanza o un'associazione di sostanze impiegata per curare o prevenire le malattie.

Ciascun farmaco è composto da un elemento, il principio attivo, da cui dipende l'azione curativa vera e propria, e da uno o più “materiali” privi di ogni capacità terapeutica, chiamati eccipienti, che possono avere la funzione di proteggere il

¹⁷ W.M. LANDES, R.A. POSNER, *The economic structure of intellectual property law*, Cambridge Massachussets 2003, pp. 294 e ss.

¹⁸ In Italia la più risalente disciplina della materia classificava i farmaci come “specialità medicinali”, tra le quali erano inclusi anche i prodotti per la cosmetica e le preparazioni dietetiche, qualora dotati di efficacia terapeutica: si veda in questo senso l'art. 9 del Regio decreto 3 marzo 1927 n. 478, recante approvazione del regolamento contenente norme per la produzione ed il commercio di specialità medicinali, come modificato dal d.p.r. 23 ottobre 1963 n. 1730.

principio attivo da altre sostanze chimiche, facilitarne l'assorbimento da parte dell'organismo, oppure mascherare eventuali odori o sapori sgradevoli del farmaco stesso.

Il farmaco può essere classificato in vari modi e secondo diverse caratteristiche:

- a) gli organi su cui agisce o il tipo di azione che svolge (in tal caso si parla di classe o categoria terapeutica);
- b) le modalità di produzione (di origine industriale, preparati in farmacia o galenici);
- c) la forma farmaceutica (aerosol, capsule, colliri, compresse, fiale, gocce, pomate, unguenti, creme, gel, paste, sciroppi, sospensioni, supposte);
- d) il regime di fornitura, ed in particolare, le modalità in cui il farmaco può essere distribuito al pubblico: in farmacia, in ospedale, con ricetta del medico o senza;
- e) il regime di rimborsabilità.

Per quanto riguarda le modalità di produzione, si è detto che si distingue tra medicinali di origine industriale e medicinali preparati in farmacia.

I medicinali di origine industriale sono, infatti, quei farmaci preparati industrialmente o nella cui produzione interviene un processo di tipo industriale e che sono, pertanto, indirizzati per lo più alla generalità dei pazienti.

Al contrario, i medicinali preparati in farmacia (o galenici) si distinguono, a loro volta, in formule magistrali, se preparati in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente, e formule officinali, se preparati in farmacia in base alle indicazioni della Farmacopea europea o della Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana e destinati ad essere forniti direttamente ai pazienti serviti da tale farmacia.

Per quanto riguarda possibili ulteriori distinzioni classificatorie all'interno del più ampio *genus* del bene farmaco, è possibile fare riferimento ai differenti meccanismi d'azione dello stesso.

In via generale, tutti i medicinali agiscono secondo un meccanismo d'azione farmacologico, che consente alla sostanza farmacologica di attivare un'interazione mirata e specifica con un componente cellulare o intracellulare, tale da modificare la funzione fisiologica collegata.

Il meccanismo d'azione è l'aspetto che, più di altri, rende il farmaco un bene del tutto peculiare, come anche riconosciuto dalla Corte di giustizia dell'Unione Europea.

La Corte, infatti, nella causa C-140/07¹⁹ ha stabilito che “*L'art. 1, punto 2, lett. b), della direttiva 2001/83, come modificata dalla direttiva 2004/27, deve essere interpretato nel senso che, esclusi i casi di sostanze o composizioni destinate a stabilire una diagnosi medica, un prodotto non può essere considerato come medicinale ai sensi di tale disposizione quando, tenuto conto della sua composizione - compreso il dosaggio di sostanze attive - e in condizioni normali di uso, non è idoneo a ripristinare, correggere o modificare in modo significativo funzioni fisiologiche dell'uomo, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica*”.

Nella causa C-27/088²⁰ la Corte ha anche precisato che le autorità regolatorie nazionali sono tenute a monitorare l'effetto del prodotto nelle sue condizioni normali d'utilizzo, essendo necessario che tale effetto sia significativo sull'organismo, in quanto un semplice effetto fisiologico non sarebbe sufficiente a configurare un medicinale e ad applicare la normativa di riferimento.

La CGUE ha anche chiarito che non è possibile stabilire criteri rigidi per qualificare un prodotto come medicinale, ma che occorra una valutazione caso per caso e l'individuazione dei meccanismi d'azione suddetti, insieme all'effetto del medicinale sull'organismo che deve essere assolutamente rilevante.

2. L'autorizzazione alla sperimentazione clinica dei medicinali

Prima che un nuovo medicinale possa essere autorizzato all'immissione in commercio è necessario che venga testato clinicamente²¹. Tale operazione può altresì

¹⁹ Sentenza CGUE, I Sezione, del 15 gennaio 2009, *Hecht-Pharma GmbH contro Staatliches Gewerbeaufsichtsamt Lüneburg*.

²⁰ Sentenza CGUE, V Sezione, del 30 aprile 2009, *BIOS Naturprodukte GmbH contro Saarland*.

²¹ Cfr. art. 4 Regolamento 536/2014/EU del Parlamento Europeo e del Consiglio in data 16 aprile 2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la Direttiva 2001/20/CE. In letteratura cfr. L. LENTI, E. PALERMO FABRIS, P. ZATTI (a cura di), *I diritti in medicina - Parte V - La sperimentazione*, in S. RODOTÀ, P. ZATTI (a cura di), *Trattato di biodiritto*, Milano, 2011.

essere effettuata anche successivamente alla sua immissione in commercio, qualora sia necessario ottenere ulteriori informazioni specifiche²².

La sperimentazione clinica consiste in qualsiasi studio sull'essere umano finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno o più medicinali sperimentali, o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza o l'efficacia, nonché altri elementi di carattere scientifico e non, effettuata in un unico centro o in più centri, in Italia o anche in altri Stati membri dell'Unione europea o in Paesi terzi.

La scoperta e lo sviluppo di un farmaco sono processi particolarmente lunghi, complessi, rischiosi e costosi in cui viene in gioco una molteplicità di interessi.

La sperimentazione dei farmaci (o dei vaccini) configura uno dei tanti casi di possibile conflittualità tra interesse individuale e collettivo²³, sia per quanto riguarda i profili di tutela della salute del soggetto su cui viene condotta la sperimentazione, sia per quanto attiene agli interessi prettamente economici del promotore della sperimentazione²⁴. L'importanza della ricerca, infatti, non può mai giustificare la violazione dei diritti delle persone che partecipano alla sperimentazione.

²² Ad esempio, per rilevare reazioni avverse insolite, ovvero per osservare gli effetti su una specifica popolazione di riferimento in un ambiente controllato; cfr. ad esempio l'art. 10 bis del Regolamento 726/2004/CE secondo il quale *“Dopo aver rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio, l'Agenzia può imporre al titolare della stessa un obbligo: a) di effettuare uno studio sulla sicurezza dopo l'autorizzazione se esistono problematiche quanto ai rischi per un medicinale autorizzato. Se sussistono le stesse problematiche in merito a più di un medicinale, l'agenzia, previa consultazione del Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, invita i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio interessati ad effettuare uno studio congiunto sulla sicurezza dopo l'autorizzazione... b) di effettuare uno studio sull'efficacia dopo l'autorizzazione qualora le conoscenze della malattia o la metodologia clinica indichino che le precedenti valutazioni dell'efficacia potrebbero essere riviste in misura significativa...”*

²³ In questi termini cit. Comitato per la bioetica, *La sperimentazione dei farmaci*, in Società e istituzioni, Presidenza del Consiglio dei Ministri dipartimento per l'informazione e l'editoria, 17 novembre 1992, Sul recente caso del cosiddetto “metodo stamina” e sul rischio di una “medicina pretensiva”, C. SIMONA, *Il cosiddetto “metodo stamina”*: cronistoria, giurisprudenza e esperienze casistiche personali, in Riv.It.Med.Leg., fasc.1, 2016.

²⁴ Il promotore della sperimentazione è “una persona, società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare e gestire la sperimentazione clinica, curandone altresì il relativo funzionamento” (art. 2, par. 2 n. 13 del Regolamento UE/536/2014). Sulla relazione tra il promotore e la struttura sanitaria, si veda L. KLESTA, *Ricerca e sperimentazione in campo clinico e farmacologico, in La responsabilità in medicina*, (a cura di) A. BELVEDERE, S. RIONDATO, in *Trattato di biodiritto*, diretto da S. RODOTÀ, P. ZATTI, Milano, 2010, 567 ss. Sulla sperimentazione si veda C. PICIOCCHI, *Libertà terapeutica e “medicine non convenzionali”*: definizione e confini, in I diritti in medicina, (a

La normativa di riferimento della sperimentazione clinica è il decreto legislativo n. 211/2003, recante “*Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico*”²⁵, che costituisce la base normativa di riferimento per quanto attiene alla procedura da seguire durante l'attività di sperimentazione e le relative responsabilità dei soggetti coinvolti.

Con decreto-legge n. 158/2012, recante “*Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute*”, convertito dalla legge n. 189/2012, è stato disposto il trasferimento all'AIFA delle competenze in materia di sperimentazione clinica dei medicinali, originariamente attribuite dal d.lgs. n. 211/2003 all'Istituto Superiore di Sanità²⁶.

In particolare, è stata prevista, presso l'AIFA, l'istituzione di un Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici, con funzioni di coordinamento, di indirizzo e di monitoraggio delle attività di valutazione degli aspetti etici relativi alle sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano demandate ai comitati etici territoriali.

A livello comunitario, trova applicazione il Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano²⁷, che ha abrogato la direttiva 2001/20/CE.

cura di) L. LENTI, E. PALERMO FABRIS, P. ZATTI, in *Trattato di biodiritto*, (diretto da) S. RODOTÀ, P. ZATTI, Milano, 2010, 328 ss..

²⁵ Tale decreto legislativo è stato modificato, in maniera rilevante, dapprima dal decreto legislativo n. 200/2007, recante “*Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali*” e, successivamente, dalla legge n. 3/2018 (“*Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute*”) e, in attuazione di quest'ultima, dal decreto legislativo 52/2019, (“*Attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano, ai sensi dell'articolo 1, commi 1 e 2, della legge 11 gennaio 2018, n. 3*”).

²⁶ Per lo svolgimento delle funzioni relative alle sperimentazioni di fase I, l'AIFA si avvale dell'ISS, secondo le modalità disciplinate dal D.M. 27 aprile 2015.

²⁷ Il Regolamento Europeo si muove nella stessa direzione della Direttiva 2001/20/CE, nel tentativo di realizzarne appieno obiettivi quali l'armonizzazione dei requisiti tecnici per lo sviluppo dei medicinali, le modalità di svolgimento di una sperimentazione clinica e gli obblighi da rispettare. A questi obiettivi se ne aggiungono altri, ancor più ambiziosi, quali rendere competitiva l'Unione europea nell'ambito della ricerca clinica, accrescerne l'attrattività come luogo dove condurre una sperimentazione clinica, contribuire alla sua capacità di innovazione assicurando da un lato, la produzione di dati affidabili e robusti, di alto livello scientifico e dall'altro garantendo la sicurezza del paziente e la trasparenza sui risultati dei trials clinici.

La Commissione Europea ha, inoltre, adottato il Regolamento di esecuzione (UE) 2022/20, recante modalità di applicazione del Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda la definizione delle norme e delle procedure per la cooperazione degli Stati membri nella valutazione della sicurezza delle sperimentazioni cliniche. Con l'applicazione di tale regolamento, l'Unione Europea persegue la finalità di promuovere l'efficienza delle sperimentazioni cliniche, soprattutto nel caso di sperimentazioni svolte in più Stati Membri, stimolando allo stesso tempo l'innovazione e la ricerca e limitando duplicazioni di valutazione e ripetizioni di sperimentazioni senza valore aggiunto.

Posto il quadro normativo di riferimento, è necessario ora analizzare le varie fasi in cui viene realizzata la “sperimentazione” di un determinato medicinale.

Il percorso di sviluppo di un farmaco, generalmente, inizia con l'identificazione di una sostanza chimica, di origine naturale o sintetica, dotata di proprietà farmacologiche. La molecola ottimizzata, se giudicata adatta ad essere utilizzata come farmaco, è sottoposta a una sequenza di prove cliniche sull'uomo – indicate come fase I (“farmacologica clinica”), fase II (“studio di efficacia”), fase III (“studio multicentrico”) – il cui esito positivo permette la presentazione di una richiesta di registrazione alle autorità sanitarie.

La prima fase, che in genere ha durata di uno o due anni, rappresenta l'inizio della sperimentazione del principio attivo sull'uomo e ha lo scopo di fornire preliminari elementi per una valutazione della sicurezza del principio attivo e per accertare la tolleranza dell'organismo rispetto ad esso.

La sperimentazione avviene su un numero limitato di volontari sani (60-80) che, sotto rigoroso controllo medico, assumono dosi sempre più alte del farmaco sperimentato al fine di testarne la tollerabilità. In questa fase vengono avviati gli studi di farmacocinetica e i possibili effetti a carico di altri organi e altre funzioni dell'organismo, i cosiddetti “effetti collaterali”. In questo stadio è possibile apportare dei ritocchi alla molecola del principio attivo, sia in termini di composizione chimica, che di processo di produzione, allo scopo di migliorarne le caratteristiche ed il profilo.

Se il farmaco dimostra di avere un livello di tossicità accettabile rispetto al beneficio previsto (c.d. “beneficio/rischio), può passare alle successive fasi della sperimentazione.

Nella seconda fase viene indagata l'attività terapeutica del potenziale farmaco, ossia la sua capacità di produrre sull'organismo umano gli effetti curativi desiderati. Pertanto, in questo stadio la sperimentazione è rivolta al paziente affetto dalla patologia nei confronti della quale il farmaco è stato ideato. Questa fase serve, inoltre, a comprendere quale sarà la dose migliore da sperimentare nelle fasi successive, e a determinare l'effetto del farmaco in relazione ad alcuni parametri (come, ad esempio, la pressione sanguigna) considerati indicatori della salute del paziente.

I soggetti "arruolati" per lo studio vengono generalmente divisi in più gruppi, a ciascuno dei quali è somministrata una dose differente del farmaco e, quando è eticamente possibile, un placebo. Per evitare che la somministrazione del placebo influenzi le aspettative dei partecipanti, gli studi sono condotti "in singolo cieco", "in doppio cieco" o in "triplo cieco" e sono mirati a valutare l'effetto del farmaco eliminando tutte le influenze psicologiche soggettive che possano alterare la risposta farmacologica. Nel caso dello studio "in singolo cieco", il paziente non sa se ciò che sta assumendo corrisponda alla sua formulazione contenente il principio attivo o al placebo, mentre il medico ne è al corrente; nel caso dello studio "in doppio cieco", invece, né il medico né il paziente sanno cosa quest'ultimo abbia assunto.

Lo scopo di tale metodo è quello di evitare che i risultati della ricerca vengano influenzati *a priori* non solo dal condizionamento del paziente, ma anche da quello dello stesso medico che sta effettuando la ricerca. Infine, nel caso dello studio "in triplo cieco", anche altre figure coinvolte nello studio (es. radiologi, valutatori, statistici, ecc.) non conoscono quale trattamento hanno ricevuto i pazienti.

L'obiettivo della terza fase è di determinare quanto sia efficace il potenziale farmaco, di valutare se presenta maggiori benefici rispetto a farmaci simili già in commercio e di definire il rapporto tra rischi e benefici.

Il numero di pazienti coinvolti è molto alto (centinaia o migliaia). La tipologia di studio di riferimento in questa fase è lo studio clinico controllato randomizzato.

Si tratta di un tipo di studio in cui ai pazienti viene assegnato casualmente (random) il nuovo principio attivo o un farmaco di controllo (in genere il trattamento standard per quella specifica patologia oggetto della ricerca).

Lo studio clinico controllato randomizzato è molto affidabile nel definire l'efficacia di un medicinale. Infatti, l'attribuzione casuale del nuovo farmaco o del

farmaco di controllo garantisce che i due gruppi siano simili per tutte le caratteristiche, salvo che per il medicinale assunto. Dunque, alla fine della sperimentazione, sarà possibile attribuire ogni differenza nella salute dei partecipanti esclusivamente al trattamento e non ad errori o al caso.

Durante questa fase vengono controllate con molta attenzione l'insorgenza, la frequenza e gravità degli effetti indesiderati. La durata della somministrazione del farmaco è variabile a seconda degli obiettivi che la sperimentazione si pone ma, in genere, dura alcuni mesi. Il periodo di monitoraggio degli effetti del farmaco è, invece, spesso più lungo, arrivando in qualche caso a 3-5 anni.

Solo una volta terminata questa fase di sperimentazione potrà essere presentata domanda per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) della nuova specialità medicinale.

Infatti, nelle prime fasi della sperimentazione clinica il farmaco può essere utilizzato soltanto negli ospedali e solo sui pazienti che partecipano allo studio. Mediamente, le prove cliniche e la registrazione di un farmaco richiedono da 8 a 10 anni circa.

Dopo il rilascio dell'AIC, possono essere richiesti anche studi della quarta fase, che consistono nel monitoraggio dell'azione terapeutica e degli effetti tossici del medicinale su un numero di pazienti più elevato rispetto a quelli coinvolti nelle precedenti fasi della sperimentazione clinica, e quindi con risultati statisticamente più significativi. In questa fase vengono valutate le reazioni avverse più rare che con l'uso di massa del nuovo farmaco possono diventare rilevabili.

Tutte le fasi della sperimentazione sono accuratamente documentate al fine di costituire un "dossier" che viene sottoposto ai comitati etici delle strutture ospedaliere e all'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) che devono dare l'autorizzazione a procedere ad ogni fase della sperimentazione.

Quanto ai soggetti coinvolti nella procedura, la sperimentazione clinica viene avviata allorché il promotore (detto anche "sponsor"), che può essere una società, un'istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire ed eventualmente finanziare una sperimentazione clinica, presenti apposita domanda all'Autorità competente nazionale che, in Italia, è l'AIFA, previo il parere favorevole

del Comitato etico²⁸ coordinatore per quanto concerne gli aspetti etici della sperimentazione.

Il *dossier* relativo all'istanza deve contenere tutte le informazioni disponibili sul farmaco oggetto della sperimentazione concernenti gli aspetti di qualità, i dati derivanti da studi preclinici, da precedenti studi clinici e di letteratura scientifica, le informazioni di sicurezza disponibili al momento della sperimentazione, il protocollo di studio e la documentazione per il paziente (consenso informato e informazioni generali sulla sperimentazione in questione).

Le sperimentazioni possono, dunque, essere autorizzate solo se i dati presentati offrono adeguate garanzie in materia di qualità del farmaco oggetto della sperimentazione, sicurezza dello stesso nell'indicazione proposta, validità scientifica e accettabilità etica del disegno di studio presentato.

Da non confondere con la figura del promotore, è quella dello sperimentatore, che può essere un medico o un odontoiatra qualificato ai fini delle sperimentazioni, responsabile dell'esecuzione della sperimentazione clinica in un dato centro.

La medesima persona può contemporaneamente svolgere il ruolo di promotore e di sperimentatore nel caso in cui lavori alle dipendenze delle strutture di cui all'art.1, comma 2, lettera a)²⁹, del decreto del Ministro della salute 17 dicembre 2004, n. 245, e limitatamente ai casi in cui svolga il ruolo di promotore di sperimentazioni a fini non industriali nell'ambito dei propri compiti istituzionali.

Il promotore della sperimentazione può affidare ad organizzazioni private una parte o tutte le proprie competenze in tema di sperimentazione clinica, ferma restando

²⁸ Il Comitato etico è un organismo indipendente, composto da personale sanitario e non, che ha la responsabilità di garantire la tutela dei diritti e del benessere dei soggetti in sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di tale tutela, esprimendo, ad esempio, un parere sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità degli sperimentatori, sulla adeguatezza delle strutture e sui metodi e documenti che verranno impiegati per informare i soggetti e per ottenerne il consenso informato. Si tratta di struttura o ente o istituzione pubblica o ad essa equiparata o fondazione o ente morale, di ricerca e/o sanitaria o associazione/società scientifica o di ricerca non a fini di lucro o Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico o persona dipendente a queste strutture e che svolga il ruolo di promotore nell'ambito dei suoi compiti istituzionali.

²⁹ Si tratta di struttura o ente o istituzione pubblica o ad essa equiparata o fondazione o ente morale, di ricerca e/o sanitaria o associazione/società scientifica o di ricerca non a fini di lucro o Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico o persona dipendente a queste strutture e che svolga il ruolo di promotore nell'ambito dei suoi compiti istituzionali.

le responsabilità del promotore della sperimentazione, connesse con la medesima. Tali organizzazioni si identificano con le Organizzazioni di Ricerca a Contratto (CRO)³⁰.

Le sperimentazioni cliniche sono realizzate nel rispetto delle norme di buona pratica clinica, (*Good Clinical Practice* o GCP), che costituiscono l'insieme di requisiti in materia di qualità in campo etico e scientifico, riconosciuti a livello internazionale; requisiti i quali devono essere osservati ai fini del disegno, della conduzione, della registrazione e della comunicazione degli esiti della sperimentazione clinica con la partecipazione di esseri umani³¹.

Per verificare l'osservanza delle norme di buona pratica clinica, l'AIFA svolge apposite ispezioni prima, durante o dopo la realizzazione delle sperimentazioni cliniche, nell'ambito della verifica delle domande di autorizzazione alla commercializzazione e di quelle successive alle autorizzazioni alla commercializzazione.

Durante tutti le fasi della sperimentazione il titolare dell'autorizzazione è tenuto a:

- a) disporre di personale addetto alla fabbricazione e ai controlli che risponda ai requisiti di cui al decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219;
- b) non cedere medicinali in fase di sperimentazione o autorizzati al commercio, se non in conformità con la legislazione vigente;
- c) informare previamente l'AIFA di qualsiasi modifica che intenda apportare ai dati forniti nella domanda di autorizzazione alla sperimentazione;
- d) informare immediatamente l'AIFA, allorché sia stato improvvisamente necessario procedere alla sostituzione della persona qualificata;
- e) consentire in qualsiasi momento al personale ispettivo dell'AIFA l'accesso ai suoi locali;
- f) mettere a disposizione della persona qualificata tutti i mezzi necessari per permetterle di espletare le sue funzioni;
- g) conformarsi ai principi e alle linee direttrici fissati dal diritto comunitario per la buona pratica di fabbricazione.

³⁰ Le CRO sono state previste dall'art. 20, comma 3, del d.lgs. n. 211/2003, mentre i requisiti minimi di cui devono essere in possesso, sono stati disciplinati dal D.M. 31 marzo 2008, successivamente sostituito dal D.M. 15 novembre 2011.

³¹ Definizione di cui all'art. 1, comma 1, lett. c), del d.lgs. n. 200/2007.

I soggetti che si sottopongono alla sperimentazione clinica, devono rispondere a criteri di eleggibilità, ossia devono presentare le caratteristiche descritte nel protocollo della sperimentazione, che variano in funzione della finalità dello studio. Normalmente comprendono età, sesso, tipo e stadio della malattia, trattamenti precedenti consentiti, altre malattie concomitanti ammesse.

I criteri di esclusione, invece, consistono nelle caratteristiche che impediscono di prendere parte allo studio.

A seconda del tipo di studio e della fase, il gruppo di ricerca offrirà di partecipare solo a determinati pazienti individuati grazie a questi criteri, in modo da massimizzare i potenziali benefici e minimizzare i rischi.

Ampia tutela è prevista dalla normativa vigente per i soggetti che si sottopongono alla sperimentazione clinica, siano essi adulti, minori, o adulti incapaci di dare validamente il proprio consenso informato.

In particolare, i rischi e gli inconvenienti prevedibili devono essere stati soppesati rispetto al vantaggio per il soggetto incluso nella sperimentazione e per altri pazienti attuali e futuri.

Prima che venga avviata la sperimentazione clinica è necessario che il soggetto che partecipi alla sperimentazione, o il suo rappresentante legale se il soggetto non è in grado di fornire il consenso informato, abbia avuto la possibilità, in un colloquio preliminare con uno degli sperimentatori, di comprendere gli obiettivi, i rischi e gli inconvenienti della sperimentazione, le condizioni in cui sarà realizzata e, inoltre, sia stato informato del suo diritto di ritirarsi dalla sperimentazione in qualsiasi momento.

Oltre alle sperimentazioni a fini industriali o a fini commerciali, che sono promosse da industrie o società farmaceutiche o comunque da strutture private a fini di lucro, fatta eccezione per gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico privati, i cui risultati possono essere utilizzati nello sviluppo industriale del farmaco o a fini regolatori o a fini commerciali, vi sono anche le sperimentazioni non a fini industriali o non a fini commerciali ovvero senza scopo di lucro.

È prevista una regolazione speciale anche per le sperimentazioni cliniche senza scopo di lucro, disciplinate dal D.M. 17 dicembre 2004, recante *“Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche*

dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria”.

In particolare, per definire la sperimentazione come “no profit” è necessario che si configurino i seguenti requisiti: a) il promotore deve essere struttura o ente o istituzione pubblica o ad essa equiparata o fondazione o ente morale, di ricerca e/o sanitaria o associazione/società scientifica o di ricerca non a fini di lucro o Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico o persona dipendente da queste strutture e che svolga il ruolo di promotore nell'ambito dei suoi compiti istituzionali; b) il promotore non deve essere il proprietario del brevetto del farmaco in sperimentazione o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e non deve avere cointeressenze di tipo economico con l'azienda produttrice del farmaco in sperimentazione; c) la proprietà dei dati relativi alla sperimentazione, la sua esecuzione e i suoi risultati appartengono al promotore di cui alla lettera a), fermo restando quanto disposto dalle norme vigenti, relative alla pubblicazione dei dati; d) la sperimentazione non è finalizzata né utilizzata allo sviluppo industriale del farmaco o comunque a fini di lucro; e) la sperimentazione è finalizzata al miglioramento della pratica clinica e riconosciuta a tal fine dal Comitato etico competente come sperimentazione rilevante e, come tale, parte integrante dell'assistenza sanitarie³².

In queste sperimentazioni cliniche non è esclusa *a priori* la partecipazione di aziende farmaceutiche, che si può concretizzare nell'eventuale utilizzo di fondi, attrezzature, farmaci, materiale o servizi messi a disposizione dalle stesse. È necessario, però, che tale partecipazione sia comunicata all'atto della richiesta di parere del Comitato etico e di autorizzazione dell'Autorità competente e che l'eventuale partecipazione dell'azienda farmaceutica non influenzi l'autonomia scientifica, tecnica e procedurale degli sperimentatori.

Inoltre, il promotore può cedere i dati di studi “no profit” all'industria per fini “registrativi”. Tale cessione comporterà per il promotore o il cessionario l'obbligatorietà di rimborsare tutte le spese e pagare le tariffe precedentemente non pagate per l'iniziale qualificazione dello studio quale studio senza scopo di lucro, solo se verranno utilizzati i risultati dello studio a fini commerciali.

³² Quest'ultimo requisito, a differenza degli altri, non è essenziale secondo la definizione di sperimentazioni non a fini industriali o non a fini commerciali ovvero senza scopo di lucro di cui all'art. 1, comma 1, lett. r), del d.lgs. n. 200/2007.

La *ratio* sottesa all'adozione del D.M. 17 dicembre 2004, n. 245 – in seguito D.M. 3 marzo 2022 (Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini regolativi) – è stata quella di incentivare la ricerca indipendente, allo scopo non tanto di produrre farmaci, quanto piuttosto di migliorare le conoscenze nell'ambito della pratica clinica, senza che l'influenza di interessi economici tipici dell'impresa prevalgano, nonché di promuovere la ricerca scientifica di carattere pubblico sui settori strategici del farmaco, anche in aree di scarso interesse per la ricerca profit.

Un esempio di come possa avvenire la promozione di questo tipo di ricerca è indicato all'art. 48, comma 19, del decreto legge n. 269/2003, convertito nella legge n. 326/2003, il quale prevede che le risorse versate dalle aziende farmaceutiche all'AIFA, per un contributo pari al 5 per cento delle spese promozionali autocertificate, vengano destinate dall'Agenzia per il 50 per cento³³, tra l'altro, alla realizzazione di ricerche sull'uso dei farmaci ed in particolare di sperimentazioni cliniche comparative tra farmaci, tese a dimostrare il valore terapeutico aggiunto, nonché sui farmaci orfani e salvavita, anche attraverso bandi rivolti agli IRCCS, alle Università ed alle Regioni, e, anche su richiesta delle regioni e delle province autonome di Trento e di Bolzano o delle società scientifiche nazionali del settore clinico di specifico interesse, sentito il Consiglio superiore di sanità, quanto alla sperimentazione clinica di medicinali per un impiego non compreso nell'autorizzazione all'immissione in commercio. In attuazione della citata disposizione normativa, AIFA, dal 2005, finanzia degli studi con bandi per la ricerca indipendente³⁴.

La promozione della ricerca “no profit” è tutt'ora oggetto di attenzione da parte del legislatore che, con il decreto legislativo n. 52/2019³⁵, ha previsto l'adozione di

³³ L'altro 50 per cento è destinato alla costituzione di un fondo nazionale per l'impiego, a carico del Servizio Sanitario Nazionale, di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie.

³⁴ Gli studi finanziati da AIFA con i bandi per la ricerca indipendente dal 2005 a oggi sono stati 288, per un totale di 173 pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali a elevato *impact factor*. Si tratta nella maggior parte dei casi di studi di tipo interventistico. Le aree più comuni sono quelle dei farmaci orfani e delle malattie rare, gli studi comparativi tra farmaci, nuove strategie farmacologiche, studi di farmacovigilanza attiva e di farmacoepidemiologia.

³⁵ Dlgs 52/2019, recante *attuazione della delega per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano, ai sensi dell'articolo 1, commi 1 e 2, della legge 11 gennaio 2018, n. 3*.

una serie di decreti ministeriali volti a completare la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica nonché a perfezionare il coordinamento con le disposizioni previste dal Regolamento UE 536/2014.

Una volta terminata la sperimentazione clinica su un farmaco può essere richiesta all'autorità competente (AIFA) il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), che è necessaria affinché un prodotto possa essere introdotto sul mercato. Ciò ai sensi di quanto disposto dall'art. 6, comma 1, del decreto legislativo n. 219/2006, secondo cui «*Nessun medicinale può essere immesso in commercio sul territorio nazionale senza aver ottenuto un'autorizzazione dell'AIFA o un'autorizzazione comunitaria a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 in combinato disposto con il regolamento (CE) n. 1394/2007*».

L'AIC di un medicinale è rilasciata, in Italia, con la procedura nazionale, dall'AIFA, in collaborazione con la Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS), che opera al suo interno, e con gli esperti dell'Istituto Superiore di Sanità, ed è volta ad assicurare, attraverso valutazioni chimico-farmaceutiche, biologiche, farmaco-tossicologiche e cliniche, nonché attraverso l'esame dei risultati delle ricerche condotte dall'azienda produttrice del farmaco stesso, i requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali.

L'AIC costituisce una sorta di “carta d'identità” del prodotto³⁶, dal momento che ne indica la denominazione, la composizione, la descrizione del metodo di fabbricazione, le indicazioni terapeutiche, le controindicazioni e le reazioni avverse, la posologia, la forma farmaceutica, il modo e la via di somministrazione, le misure di precauzione e di sicurezza da adottare per la conservazione dei medicinali e per la sua somministrazione ai pazienti, un modello dell'imballaggio esterno, il foglio illustrativo, la valutazione dei rischi che il medicinale può comportare per l'ambiente. Ne consegue che ogni successiva modifica che interessi una delle voci elencate nell'AIC, è necessariamente soggetta ad ulteriore autorizzazione.

³⁶ G.F. FERRARI E F. MASSIMINO, *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, 2015, p. 95.

3. Le deroghe sulla sperimentazione durante la pandemia: approccio gestionale e terapeutico nei confronti della malattia COVID-19

Come noto, l'Italia è stato il primo paese occidentale in cui si è manifestata l'epidemia, ragion per cui i dati a supporto dei possibili approcci terapeutici da utilizzare, soprattutto nelle fasi iniziali, erano sporadici e imprecisi, in quanto derivati per lo più da linee-guida di società scientifiche e/o da studi clinici non pubblicati o pubblicati su riviste di lingua cinese non sempre accessibili e verificabili. Inoltre, all'esordio dell'epidemia, le stesse conoscenze sul virus e sui meccanismi patogenetici della malattia erano estremamente limitate ed incerte.

In tale contesto, attesa l'assenza di una terapia specifica³⁷ per il trattamento del Covid-19, si è fatto ricorso a trattamenti di supporto (come quello con l'ossigeno), a farmaci (già autorizzati per altre indicazioni terapeutiche, oppure in corso di sperimentazione) dotati di attività antivirale diretta (soprattutto farmaci anti-HIV), oppure attivi su alcuni dei meccanismi scatenati dall'infezione da SARS-CoV-2 (ad esempio farmaci antireumatici per combattere la reazione infiammatoria o anticoagulanti per prevenire/curare i fenomeni trombotici).

Taluni di questi farmaci sono stati resi disponibili dall'AIFA a carico del SSN per un uso cosiddetto *off-label* (ovvero al di fuori delle indicazioni terapeutiche autorizzate), mentre altri sono stati utilizzati nel corso di sperimentazioni cliniche o per uso compassionevole³⁸.

Inoltre, presso alcune strutture ospedaliere è stato utilizzato, in via sperimentale, il plasma "immune" ovvero contenente gli anticorpi sviluppati dai soggetti guariti.

³⁷ Il primo farmaco specificatamente indicato per COVID-19, il Remdesivir, è stato infatti autorizzato da EMA solo a luglio 2020.

³⁸ Per un quadro completo di tutte le sperimentazioni effettuate durante la pandemia ed in particolare prima dell'approvazione dei vaccini, è possibile consultare il seguente link: <https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19>. Cloroquina, tocilizumab e remdesivir sono stati i primi farmaci oggetto di sperimentazione per contrastare il coronavirus. In particolare, la Cloroquina è stata una delle prime molecole utilizzate per contrastare la pandemia. Si tratta di un farmaco antimalarico, utilizzato dal primo dopoguerra con un'attività antivirale in grado di impedire l'assemblaggio di alcune proteine virali inibendo il legame tra i diversi carboidrati presenti su queste strutture. Altra specialità medicinale utilizzata è stato il tocilizumab (Roche), un anticorpo già in commercio per il trattamento dell'artrite reumatoide. Infine, è stato utilizzato anche il remdesivir (Gilead), già utilizzato nelle sperimentazioni fatte sul virus della Mers.

Ed invero, già dall'inizio dell'emergenza epidemica (marzo 2020), infatti, nella Repubblica Popolare Cinese a numerosi pazienti erano stati somministrati alcuni farmaci antivirali, sia con indicazione *off-label* (come avvenuto con riferimento ai medicinali a base dei principi attivi lopinavir/ritonavir, idrossiclorochina), sia per uso compassionevole (per i farmaci a base del principio attivo remdesivir); inoltre, numerosi trial clinici erano in corso al fine di testare l'efficacia di diversi farmaci rispetto al trattamento del Covid-19.

Contestualmente, la decretazione d'urgenza³⁹, ha previsto, delle deroghe alla disciplina ordinaria in materia di sperimentazione clinica attribuendo ad AIFA il compito di valutare tutte le sperimentazioni cliniche condotte sui medicinali per pazienti con Covid-19, con l'ausilio del Comitato Etico Unico Centrale che, a livello nazionale, è stato incarico di valutare, centralmente ed unitariamente, l'eticità delle sperimentazioni farmaceutiche intraprese nelle aziende ospedaliere italiane⁴⁰.

Ciò al fine di centralizzare le procedure di valutazione, autorizzazione regolatoria e approvazione del Comitato Etico garantendo omogeneità e tempestività di valutazione, fondamentali in condizioni emergenziali.

Il ruolo centrale di tali istituzioni si è reso ancora più evidente atteso che tale tipo di accesso anticipato al farmaco e alle cure ha costituito, fino all'autorizzazione dei vaccini, l'unica strada percorribile per contrastare l'epidemia di Covid -19.

In tale ottica, con riferimento ai pazienti affetti dal virus Covid-19, è stato disposto che i protocolli degli studi clinici sperimentali sui medicinali di fase I, II, III e IV, degli studi osservazionali sui farmaci e dei programmi di uso terapeutico compassionevole fossero preventivamente valutati da parte della Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA, che ha comunicato gli esiti della valutazione anche al

³⁹ In questo senso, pertanto, ai sensi con l'art. 17 del decreto legge n. 18/2020, recante "*Misure di potenziamento del Servizio sanitario nazionale e di sostegno economico per famiglie, lavoratori e imprese connesse all'emergenza epidemiologica da COVID-19*", convertito nella legge n. 27/2020, e successivamente abrogato (e in parte trasposto) dall'art. 40 del decreto legge n. 23/2020 ("*Misure urgenti in materia di accesso al credito e di adempimenti fiscali per le imprese, di poteri speciali nei settori strategici, nonché interventi in materia di salute e lavoro, di proroga di termini amministrativi e processuali*"), convertito nella legge n. 40/2020, sono state adottate una serie di misure volte a migliorare la capacità di coordinamento e di analisi delle evidenze scientifiche disponibili in materia di sperimentazione clinica dei medicinali per la cura del COVID-19.

⁴⁰ Art. 17 del D.L. n. 18/2020, c.d. *Cura Italia*, recante *Disposizioni urgenti materia di sperimentazione dei medicinali e dispositivi medici per l'emergenza epidemiologica da Covid*.

Comitato tecnico-scientifico istituito ai sensi dell'articolo 2 dell'ordinanza n. 630 del 3 febbraio 2020 del Capo del Dipartimento della protezione civile.

Nella medesima disposizione è stato, altresì, individuato il comitato etico dell'Istituto nazionale per le malattie infettive-IRCCS "Lazzaro Spallanzani", quale Comitato Etico Unico Nazionale per la valutazione degli studi e dei programmi summenzionati, sempre con riferimento ai pazienti affetti da Covid-19, che ha espresso il relativo parere nazionale, anche tenendo conto della valutazione della Commissione consultiva tecnico-scientifica dell'AIFA.

In tale contesto, l'AIFA e la CTS hanno ritenuto necessario pubblicare delle schede informative e fornire precise raccomandazioni per gli usi *off-label* a carico di SSN. Tali informazioni, e le conseguenti raccomandazioni, sono state aggiornate continuamente alla luce delle prove di efficacia e sicurezza che si rendevano a mano a mano disponibili.

Ed invero, dal momento che le conoscenze su efficacia e sicurezza dei potenziali trattamenti si sono consolidate progressivamente sulla base dell'esperienza clinica e dell'acquisizione di evidenze via via più solide e affidabili, in quanto si è passati dall'osservazione di pochi casi a piccoli studi osservazionali e, poco dopo a studi clinici controllati e randomizzati, le raccomandazioni dell'AIFA sono state costantemente aggiornate, anche allo scopo di contrastare la diffusione di informazioni fuorvianti, che in taluni casi hanno generato nella collettività aspettative sproporzionate e con conseguenti forti pressioni sul personale sanitario.

Considerato lo stato emergenziale, si è cercato di adottare misure straordinarie e semplificate per l'acquisizione delle domande di sperimentazione clinica e per la definizione delle modalità di adesione agli studi; tali misure, sono state (e sono tutt'ora) aggiornate anche sulla base dell'evoluzione della pandemia e delle conoscenze scientifiche che si stanno acquisendo.

La conclusione dello stato di emergenza ha inciso sugli studi clinici sperimentali, osservazionali e dei programmi di uso terapeutico compassionevole per pazienti con Covid-19. Dal 1° aprile 2022, i protocolli degli studi clinici sperimentali, osservazionali e dei programmi di uso terapeutico compassionevole, in ambito Covid-19, non sono più oggetto di valutazione preliminare da parte della Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) di AIFA e del Comitato etico dell'Istituto

nazionale per le malattie infettive Lazzaro Spallanzani di Roma, che cessa, pertanto, di operare quale comitato etico unico nazionale.

Per le nuove domande di autorizzazione di studi clinici sui medicinali per uso umano, degli studi osservazionali sui farmaci e dei programmi di uso terapeutico compassionevole su Covid-19, presentate dal 1° aprile 2022, la relativa valutazione ritorna alla competenza dei comitati etici. In tale contesto, il Comitato etico dell'Istituto nazionale per le malattie infettive Lazzaro Spallanzani di Roma ha mantenuto la propria competenza per la valutazione degli emendamenti sostanziali riguardanti le sperimentazioni cliniche e gli studi osservazionali Covid-19, sui quali abbia già espresso inizialmente il proprio parere.

Nella prospettiva della flessibilità è stato adottato il Regolamento (UE) 2020/1043 (Europa, 2020) relativo all'esecuzione di sperimentazioni cliniche con medicinali per uso umano contenenti organismi geneticamente modificati o da essi costituiti e destinati alla cura o alla prevenzione della malattia da coronavirus (Covid-19) e relativo alla fornitura di tali medicinali. Il Regolamento prevede una deroga temporanea ad alcune norme, con riferimento a sperimentazioni cliniche inerenti a medicinali contenenti organismi geneticamente modificati o da essi costituiti: in particolare è consentita una deroga alla Direttiva 2001/18/CE, sull'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati, e della Direttiva 2009/41/CE, sull'impiego confinato di microrganismi geneticamente modificati, eseguire studi con *follow-up* prospettici per un tempo adeguato.

4. L'impiego di farmaci *off-label*: il caso idrossiclorochina e la libertà prescrittiva durante la pandemia

Come sopra evidenziato, un medicinale viene autorizzato per determinate modalità di somministrazione, dosaggi o indicazioni terapeutiche e può essere prescritto dal medico al paziente solo se in possesso dell'AIC⁴¹.

⁴¹ Il principio è espressamente sancito dall'art. 3, c. 1 del decreto-legge 23/1998, convertito nella l. 94/1998, che recita: "fatto salvo il disposto dei commi 2 e 3, il medico, nel prescrivere una specialità medicinale o altro medicinale prodotto industrialmente, si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della sanità". La CGUE, 29 marzo 2012, in C-185/10, Commissione vs Polonia, ha affermato che, ai sensi dell'art. 6 della direttiva 2001/83/CE ss.mm.ii., la commercializzazione dei

Tuttavia, questo principio fondamentale deve rapportarsi con l'esigenza del paziente di usufruire il prima possibile di trattamenti appropriati ed efficaci senza dover attendere la finalizzazione dell'iter autorizzativo. Si pone pertanto il problema di bilanciare due opposti interessi, da una parte, le opportunità di cura e i progressi della scienza (artt. 9 e 33 Cost.), dall'altra la necessità di preservare la salute dei pazienti (art. 32 Cost.)⁴².

Per questo motivo sono state previste delle eccezioni in cui è possibile utilizzare il farmaco prima ancora di aver ricevuto l'autorizzazione all'immissione al commercio alla ricorrenza di determinati presupposti previsti dalla legge e sotto il costante monitoraggio dell'autorità regolatoria.

L'uso compassionevole è uno di questi percorsi, che si verifica quando vengono somministrati al paziente farmaci ancora in attesa di ricevere l'autorizzazione al commercio oppure in fase di sperimentazione clinica.

La legge permette un uso "diverso" del farmaco anche qualora il medico curante, sulla base delle evidenze documentate in letteratura e in mancanza di alternative terapeutiche migliori, ritenga necessario somministrare un medicinale al di fuori delle indicazioni d'uso autorizzate. Si parla in questi casi di utilizzo *off-label* del farmaco⁴³.

L'espressione *off-label*⁴⁴, o fuori etichetta, fa riferimento al fatto che, in via eccezionale e in deroga al dovere di osservanza del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), un farmaco venga usato al di fuori delle indicazioni ivi riportate qualora il medico, cui spetta la decisione di proporre la terapia al paziente, lo ritenga utile per la salute del suo assistito (cfr. art. 3 del decreto-legge n. 23/1998, recante

medicinali sul mercato dell'Unione europea è subordinata al conseguimento dell'AIC, rilasciata dalle autorità nazionali competenti, oppure a un'autorizzazione a norma del regolamento 2309/9/CEE. Per un approfondimento, si v. anche B. BERTANINI, *Tutela della salute, principio di precauzione e mercato del medicinale*, Torino, 2016 (in particolare, 134 ss.).

⁴² Sul punto, G STRAZZA, *Sull'uso off-label dell'idrossiclorochina per il trattamento del COVID-19* (nota a Consiglio di Stato, Sezione Terza, ord.za 11 dicembre 2020, n. 7097), disponibile al seguente link: [iustiziainsieme.it/it/diritto-e-processo-amministrativo/1492-sull-uso-off-label-dell-idrossiclorochina-per-il-trattamento-del-covid-19-nota-a-consiglio-di-stato-sezione-terza-ord-za-11-dicembre-2020-7097?hitcount=0](https://www.iustiziainsieme.it/it/diritto-e-processo-amministrativo/1492-sull-uso-off-label-dell-idrossiclorochina-per-il-trattamento-del-covid-19-nota-a-consiglio-di-stato-sezione-terza-ord-za-11-dicembre-2020-7097?hitcount=0).

⁴³ In merito a tale profilo, vedi A. PIRA, *L'uso off-label dei medicinali: un'agenda per il dopo-Covid-19*, in *quotidianosanità.it*, 9 aprile 2020; G. GUERRA, *La commercializzazione dei farmaci a confronto con gli usi off-label: il difficile bilanciamento tra tutela della salute e concorrenza*, in *Politiche sanitarie*, 2014, vol. 15, 2, 99 ss.; L. PANI, *Off label: disciplina italiana piena di zone d'ombra*, in *IlSole24Ore*, 21 marzo 2014; F. MASSIMINO, *Recenti interventi normativi e giurisprudenziali in materia di prescrizione dei farmaci off label*, in *Danno e resp.*, 2010, 12, 1104 ss.

⁴⁴ GUERRA G. (2014), *La commercializzazione dei farmaci a confronto con gli usi off-label: il difficile bilanciamento tra tutela della salute e concorrenza*, in *Salute e Diritto*, Vol.15, n. 2, 100-108.

“Disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria”, convertito nella legge n. 94/1998 - meglio conosciuta come “Legge Di Bella”).

Il disposto normativo sopra evidenziato e la cura “*off label*” sono applicabili, quindi, qualora l’impiego del medicinale per indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale che confermino che l’impiego proposto sia già conosciuto e verificato, anche se non definitivamente recepito dalle autorità regolatorie.

Altro presupposto di legittimità per la prescrizione “*off label*” è che l’erogazione del medicinale avvenga senza oneri a carico dello Stato; ne consegue che il pagamento del medicinale è totalmente a carico del paziente⁴⁵.

Generalmente tale utilizzo avviene quando il farmaco è impiegato secondo una diversa indicazione terapeutica o con un diverso dosaggio e/o per un paziente che non appartiene al ‘gruppo’ dei pazienti rispetto ai quali il farmaco ha ottenuto l’autorizzazione all’immissione in commercio (riportati nell’RCP). Si tratta, in altri termini, di un’opzione terapeutica personalizzata che i medici decidono di attuare sotto la propria responsabilità⁴⁶.

Questa pratica è ampiamente diffusa in vari ambiti della medicina, quali, ad esempio, oncologia, reumatologia, neurologia e psichiatria e riguarda la popolazione adulta e quella pediatrica. In campo pediatrico, specialmente a livello neonatale, una cospicua parte delle prescrizioni sia in ospedale sia sul territorio sono “*off-label*”.

La prescrizione di un medicinale al di fuori delle indicazioni terapeutiche autorizzate, non solo comporta un problema di efficacia del medicinale sul paziente per un uso non consolidato, ma apre anche diverse problematiche sul piano economico e, in particolare, sulla rimborsabilità di medicinali per uso “*off label*”.

⁴⁵ La Corte costituzionale con sentenza 20 - 26 maggio 1998 n. 185 (in G.U. 1a s.s del 03/06/1998 n. 22) ha dichiarato " l'illegittimità costituzionale del combinato disposto dell'art. 2, comma 1, ultima proposizione, e dell'art. 3, comma 4, del d.l. 17 febbraio 1998, n. 23 (Disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria), convertito, con modificazioni, nella legge 8 aprile 1998, n. 94, nella parte in cui non prevede l'erogazione a carico del servizio sanitario nazionale dei medicinali impiegati nella cura delle patologie tumorali, per le quali è disposta la sperimentazione di cui all'art. 1, a favore di coloro che versino in condizioni di insufficienti disponibilità economiche, secondo i criteri stabiliti dal legislatore, nei limiti oggettivi, soggettivi e temporali di cui in motivazione".

⁴⁶ C. CARAVITA (2008), *Sui farmaci off label*, Ragiusan, 287-288: 256.

A tal proposito, rileva la disciplina nazionale in materia di rimborso da parte del SSN dei farmaci utilizzati *off-label*, contenuta nel decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648.

Precisamente l'art.1, comma 4, di tale decreto-legge stabilisce che: *“Qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, a partire dal 1 gennaio 1997, i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione unica del farmaco conformemente alle procedure ed ai criteri adottati dalla stessa”*.

La normativa consente pertanto la rimborsabilità dei farmaci non ancora registrati, ovvero per indicazioni non autorizzate, condizionata all'“assenza di una valida alternativa terapeutica”⁴⁷.

Più nel dettaglio, affinché il medicinale sia posto a carico del Servizio sanitario nazionale, è necessaria una specifica valutazione della Commissione tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA, posta in essere sulla base dei criteri tecnici dalla stessa adottata. I medicinali, che acquisiscono il parere favorevole della CTS, vengono inseriti in un apposito elenco in seguito alla pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale del relativo provvedimento dell'AIFA e possono essere prescritti a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale per tutti i soggetti che, sul territorio nazionale, sono affetti dalla patologia individuata nel provvedimento. I medicinali restano iscritti nel suddetto elenco fino al permanere delle esigenze che ne hanno determinato l'inserimento e, comunque, fino a nuovo provvedimento dell'AIFA.

Fino alla modifica normativa del 2014 ad opera del decreto-legge del 20 marzo 2014, n. 36, nel testo risultante dalla legge di conversione 16 maggio 2014, n. 79 (c.d.

⁴⁷ Precisamente, l'art.1, comma 4, del decreto legge 536/96, stabilisce che: *“Qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, a partire dal 1 gennaio 1997, i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione unica del farmaco conformemente alle procedure ed ai criteri adottati dalla stessa”*. I farmaci rimborsati a tale titolo vengono comunemente indicati come appartenenti alla “lista 648”.

Decreto Lorenzin), il rimborso per l'utilizzazione di farmaci *off-label* era possibile, eccezionalmente, per i farmaci inseriti nella "Lista 648" solo in caso di "*inesistenza di una valida alternativa terapeutica*" (art. 1, comma 4, del citato decreto-legge n. 536 del 1996)⁴⁸.

A tal fine, la Commissione Unica del Farmaco (CUF, le cui funzioni sono state poi trasferite all'AIFA) è stata incaricata di elaborare un apposito elenco di farmaci ammessi a tale rimborso eccezionale poiché rivolto ad usi terapeutici che non hanno ricevuto l'autorizzazione.

Tra i farmaci, che possono essere ivi elencati, sono ricompresi: i medicinali innovativi in commercio in altri Stati ma non sul territorio italiano; i medicinali ancora non autorizzati, ma sottoposti a sperimentazione clinica; i medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

Con il citato Decreto Lorenzin il quadro regolatorio di riferimento è stato notevolmente modificato con l'introduzione nell'art. 1 del decreto n. 536/1996 del nuovo comma 4 *bis* che così statuisce: "*Anche se sussista altra alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati, previa valutazione dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), sono inseriti nell'elenco di cui al comma 4, con conseguente erogazione a carico del Servizio sanitario nazionale, i medicinali che possono essere utilizzati per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità*

⁴⁸ L'adozione del decreto è anche conseguenza della nota vicenda relativa all'accordo illegittimo intercorso fra la Roche e Novartis per la commercializzazione di due farmaci per il trattamento di malattie della vista. Il contenzioso si è concluso con la sentenza favorevole con la quale la Corte di Cassazione (Sezioni Unite Civili) n. 2092/22 ha dichiarato inammissibile il ricorso principale di Novartis e quello incidentale di Roche S.p.a., ponendo così definitivamente fine al contenzioso in esame. È stata infatti confermata la piena legittimità dei due provvedimenti AIFA impugnati, ossia la determina n. 622/DG/2014 del 23 giugno 2014, con la quale si è inserito nell'elenco di cui alla legge 648/1996 l'Avastin quale medicinale erogabile a totale carico del SNN per l'indicazione terapeutica "degenerazione maculare correlata all'età", con l'imposizione di specifiche prescrizioni sulla base del parere del CTS, particolarmente volte a delimitarne l'uso alla prescrizione medica individuale, e la determina n. 79 del 30 gennaio 2015, con la quale, in parziale modifica della prima, AIFA ha esteso la possibilità di detti trattamenti individuali ai centri ospedalieri privati, purché in grado di garantire dette prescrizioni. Ed infatti, i provvedimenti citati si pongono in linea con la normativa di settore, nonché con i principi espressi anche dalla Corte di Giustizia, la quale "*è stata chiara nell'affermazione di principio della non necessarietà dell'AIC per il riconfezionamento dell'Avastin al fine del suo uso off label (ossia oltre l'AIC medesimo), nel trattamento delle maculopatie senili (...)*". Sulla base di tali presupposti e nel pieno rispetto delle proprie prerogative giurisdizionali, correttamente, il Consiglio di Stato ha accertato che "*... nel caso di specie... il procedimento di frazionamento e riconfezionamento (dell'Avastin) avviene sulla base di una ricetta medica e non per fini commerciali*".

medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza. In tal caso l'AIFA attiva idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti e assume tempestivamente le necessarie determinazioni”.

Per effetto di tale modifica normativa è oggi, quindi, possibile per l'AIFA inserire nella “Lista 648” – e dunque con oneri a carico del Servizio sanitario nazionale – prodotti farmaceutici utilizzabili per un’indicazione terapeutica diversa da quella per la quale sono stati autorizzati, nonostante vi siano in commercio altri farmaci autorizzati per la cura di quella specifica patologia, purché vengano rispettati i parametri di economicità individuati dalla normativa di settore.

Del resto, tale *modus operandi* si pone in coerenza con un’importante statuizione della Corte costituzionale (sentenza n. 151/2014), che ha avuto ad oggetto proprio la legittimità costituzionale del combinato disposto della legge n. 648/96 e dell’art. 8 del d.lgs. 219/2006, sollevata nel giudizio pendente dinanzi al TAR dell’Emilia-Romagna tra Novartis Farma S.p.A. e Regione Emilia-Romagna. La Corte ha chiaramente statuito che, in un sistema costituzionale solidaristico, qual è quello italiano, un’opzione terapeutica, per poter essere considerata valida, deve esserlo «*sotto il profilo sia medico-scientifico, sia economico atteso che un farmaco alternativo da un punto di vista medico-scientifico potrebbe non essere una “valida alternativa terapeutica” quando non garantisca – dal punto di vista economico-finanziario – una sua efficiente utilizzazione a carico del SSN*». Dunque, un farmaco non può ritenersi un’alternativa valida laddove si realizzino «*condizioni economicamente non accettabili e discriminatorie tali da limitare l’accesso alle cure e, dunque, ledere la tutela del diritto alla salute costituzionalmente garantita*⁴⁹».

⁴⁹ Con riferimento alle scelte prescrittive del medico, la giurisprudenza di legittimità, antecedente alla sentenza della Consulta 151/2014, aveva, invece, affermato chiaramente che “*il medico deve, con scienza e coscienza, perseguire un unico fine: la cura del malato utilizzando i presidi diagnostici e terapeutici di cui al tempo dispone la scienza medica, senza farsi condizionare da esigenze di diversa natura, da disposizioni, considerazioni, valutazioni, direttive che non siano pertinenti rispetto ai compiti affidatigli dalla legge e alle conseguenti relative responsabilità*” (Cassazione Penale sent. n. 8254/2010 e Cassazione Penale sez. IV n. 35922/2012). Anche a livello europeo l’orientamento pare differire da quanto indicato dalla sentenza della Corte costituzionale 151/2014: nel 2012 la Corte di Giustizia europea ha già sancito l’illegittimità di normative che subordinino l’obbligo di approvazione dei medicinali o delle loro indicazioni ad obiettivi di risparmio, laddove afferma che una deroga ai requisiti regolatori è ammissibile soltanto a fronte di esigenze di cura specifiche ed oggettive, e non anche per soddisfare finalità di ordine finanziario. Cfr. Corte di giustizia dell’Unione europea, sent. 29 marzo 2012, causa C185/10, Commissione c. Polonia.

Per quanto attiene la normativa europea occorre citare l'art. 5 della Direttiva 2001/83/CE, secondo cui *“uno Stato membro può, conformemente alla legislazione in vigore e per rispondere ad esigenze speciali, escludere dal campo di applicazione della presente direttiva i medicinali forniti per rispondere ad un'ordinazione leale e non sollecitata, elaborati conformemente alle prescrizioni di un medico autorizzato e destinati ai suoi malati sotto la sua personale e diretta responsabilità”*.

Pertanto, come rilevato dalla stessa Corte di giustizia, la normativa dell'Unione in materia di prodotti farmaceutici non vieta né la prescrizione di un medicinale *off-label*, né il suo riconfezionamento ai fini di tale uso, ma subordina dette operazioni al rispetto di condizioni stabilite da tale normativa (sentenza del 23 gennaio 2018, F. Hoffmann-La Roche e a., C-179/16, EU:C:2018:25, punto 59). Come anticipato, l'emergenza epidemiologica dovuta alla rapida diffusione del Covid-19 ha interessato, oltre la sperimentazione clinica, la somministrazione di farmaci *off-label*.

Ed invero, per contrastare la pandemia dovuta al Covid-19, prima ancora che venissero autorizzati i relativi vaccini, stante altresì la mancanza di rimedi immediati e specifici a disposizione, è stato valorizzato l'utilizzo *off-label* di determinati farmaci, ossia sull'impiego nella pratica clinica di farmaci già registrati, ma utilizzati in maniera non conforme (per patologia, popolazione o posologia) da quanto previsto dall'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), così come avvenuto con la specialità medicinale idrossiclorochina (farmaco analogo della cloroquina, chimicamente molto simile, che ne condivide il meccanismo di azione, ed è un antimalarico, attualmente utilizzato nel nostro Paese in campo reumatologico).

In una prima fase di gestione della pandemia (marzo 2020), caratterizzata da poche evidenze scientifiche, con Determinazione n. 258/2020 (in GU n. 69 Serie Generale del 17/03/2020), l'Agenzia del farmaco ha reso prescrivibili a carico del SSN, in deroga a quanto previsto dalla L. 648/96, l'utilizzo *“off-label”* per Covid-19 dei medicinali cloroquina, idrossiclorochina, lopinavir/ritonavir e di darunavir/cobicistat (in caso di intolleranza o di non disponibilità di lopinavir/ritonavir).

In una seconda fase, in cui sono stati favoriti gli studi randomizzati controllati con l'obiettivo di rispondere in modo più stringente ai quesiti clinici, è stata adottata la Determinazione 484/2020, con cui è stato chiarito che i medicinali a base di cloroquina, idrossiclorochina, lopinavir/ritonavir, darunavir/cobicistat, darunavir,

ritonavir erano a totale carico del Servizio sanitario nazionale per il trattamento dei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2 (Covid-19) nel rispetto delle condizioni per essi indicate nelle schede dei rispettivi farmaci pubblicate e continuamente aggiornate sul sito dell’Agenzia. È stato inoltre specificato che l’uso *off-label* dei sopraccitati farmaci era consentito unicamente nell’ambito del piano nazionale di gestione dell’emergenza Covid-19 e nel rispetto degli elementi riportati nelle schede.

Infine, nella terza fase, in cui l’epidemia sembrava essere in calo, alla fine del mese di maggio 2020, sulla base delle nuove conoscenze scientifiche, l’Autorità ha modificato la scheda del farmaco pubblicata sul sito istituzionale ed ha disposto la sospensione dell’autorizzazione all’utilizzo *off-label* dell’idrossiclorochina per il trattamento del virus al di fuori delle sperimentazioni in studi clinici controllati, nonché la sua esclusione dalla rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale (scheda AIFA aggiornata al 29/05/2020)⁵⁰. Alla base di tale determinazione l’AIFA ha posto l’incertezza circa l’efficacia del farmaco nel contrastare il virus ed ha evidenziato un rischio di tossicità cardiaca, rilevante ad alti dosaggi, risultanti dagli studi clinici randomizzati e controllati (RTC: *randomized controlled trial*)⁵¹.

In merito alla validità di tale provvedimento sotto il profilo della libertà prescrittiva del medico curante, è intervenuto il Consiglio di Stato, sancendo il principio secondo cui *“al singolo medico debbano essere restituite, in assenza di valide inoppugnabili ragioni scientifiche che lo impediscano, tutta l’autonomia e la responsabilità che l’ordinamento gli riconosce nella prescrizione e nel controllo dell’utilizzo off label dell’idrossiclorochina, nella doverosa umanizzazione della cura per la persona, la cui dignità costituisce valore supremo dell’ordinamento, al fine di trattare, se lo ritenga utile e appropriato in scienza e coscienza, l’infezione da SARS-CoV2 nel suo esordio,*

⁵⁰ Determinazione AIFA del 28 aprile 2020, n. 484/2020, recante: *“Modifica della determina n. 258 del 17 marzo 2020, recante «Rimborsabilità a carico del Servizio sanitario nazionale dei medicinali cloroquina, idrossiclorochina, lopinavir/ritonavir, darunavir/cobicistat, darunavir, ritonavir per il trattamento anche in regime domiciliare dei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2 (COVID-19)»*. La predetta determina è stata poi seguita dalla nota AIFA del 22 luglio 2020 recante *“idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19”, che ha confermato la sospensione dell’autorizzazione all’utilizzo off-label del farmaco a base di idrossiclorochina al di fuori degli studi clinici.*

⁵¹ Tali provvedimenti sono stati impugnati da alcuni medici specialisti che, durante la pandemia da SARS-CoV-2, si erano occupati dei pazienti affetti da tale patologia e hanno esercitato la loro attività sul territorio nazionale, somministrando a tali pazienti, nella prima fase della pandemia, l’idrossiclorochina, sostenendo la lesione della loro autonomia decisionale, tutelata dalla Costituzione e dalla legge, nel prescrivere tale farmaco, in scienza e coscienza e sotto propria responsabilità, ai pazienti non ospedalizzati che acconsentano alla sua somministrazione in assenza di un’altra valida alternativa terapeutica per la cura domiciliare del SARS-CoV-2.

e tanto sino, ovviamente, alla eventuale prova contraria della radicale inefficacia dell'idrossiclorochina, prova allo stato non esistente con certezza nemmeno sulla base delle prove di efficacia – gli studi randomizzati controllati – più attendibili”⁵². La scelta se utilizzare, o meno, il farmaco, in una situazione di dubbio e di contrasto nella comunità scientifica, sulla base di dati clinici non univoci, circa la sua efficacia nel solo stadio iniziale della malattia, deve essere dunque rimessa all'autonomia decisionale e alla responsabilità del singolo medico, con l'ovvio consenso informato del singolo paziente.

La pronuncia è interessante nella misura in cui anticipa quanto verrà affermato, al termine della pandemia, dalla Corte costituzionale, in merito alla c.d. riserva di scienza e al ruolo svolto dalle autorità scientifiche di settore durante la pandemia⁵³.

Ed infatti, sul punto, il Consiglio di Stato ribadisce che compete alla scienza medica, secondo un rigoroso approccio metodologico ai dati, verificabili e validabili o falsificabili, acclarare quali siano le condizioni di appropriatezza e di sicurezza della cura per la patologia del singolo paziente in base alle conoscenze scientifiche e alle evidenze sperimentali e ciò porta all'approccio dominante e consolidato della c.d.

⁵² Cfr. sentenza del Consiglio di Stato n. 7097/2020, secondo cui *“Complessivamente i risultati, anche in base alle revisioni scientifiche e delle meta-analisi sin qui condotte e puntualmente indicate da AIFA, forniscono evidenze non decisive in merito ai possibili benefici clinici dell'idrossiclorochina in uno stadio iniziale della malattia e la stessa AIFA – v. p. 11 della scheda pubblicata su www.aifa.gov.it e aggiornata al 25 novembre 2020 – afferma che «dai dati della letteratura si può concludere che gli studi clinici prospettici randomizzati indicano con sufficiente chiarezza che l'idrossiclorochina non apporta significativi benefici nei pazienti ospedalizzati», mentre prudenzialmente riconosce che «per quanto riguarda i pazienti non ospedalizzati, pur in presenza di dati a sfavore di un beneficio, il livello di incertezza può giustificare l'ulteriore valutazione in studi clinici randomizzati»* ... *“questo Consiglio ha il dovere di rilevare che la perdurante incertezza circa la sua efficacia terapeutica, ammessa dalla stessa AIFA a giustificazione dell'ulteriore valutazione in studi clinici randomizzati, non è ragione sufficiente sul piano giuridico a giustificare l'irragionevole sospensione del suo utilizzo sul territorio nazionale da parte dei medici curanti in base ad una conclusione – la totale definitiva inefficacia del farmaco sotto ogni aspetto, anche immunomodulatorio – che, allo stato delle conoscenze e della ricerche tuttora parziali e provvisorie, sembra radicale e prematura già a livello scientifico”* ... *“La scelta se utilizzare o meno il farmaco, in una situazione di dubbio e di contrasto nella comunità scientifica, sulla base di dati clinici non univoci, circa la sua efficacia nel solo stadio iniziale della malattia, deve essere dunque rimessa all'autonomia decisionale e alla responsabilità del singolo medico, con l'ovvio consenso informato del singolo paziente, e non ad una astratta affermazione di principio, in nome di un modello scientifico puro, declinato da AIFA con un aprioristico e generalizzato, ancorché temporaneo, divieto di utilizzo”* ... *“la stessa AIFA riconosce che i dati degli studi clinici randomizzati più recenti non sembrano confermare il maggiore rischio di gravi tossicità, soprattutto cardiologiche, riscontrate nei primi studi osservazionali e in nessun caso si è evidenziato un eccesso di mortalità”*.

⁵³ Si tratta, in particolare, della sentenza 14/2023 relativa alla compatibilità costituzionale della previsione di un obbligo vaccinale previsto durante la pandemia per gli operatori sanitari al fine arginare la diffusione del Covid-19 (sul punto si rinvia al terzo Capitolo).

evidence based medicine (EBM). Infatti, “La medicina basata sulle prove, secondo la definizione dei suoi fondatori, è «l’integrazione delle migliori prove di efficacia clinica con la esperienza e l’abilità del medico ed i valori del paziente»”.

Fatta tale premessa, il Collegio rileva come il provvedimento di sospensione dell’autorizzazione all’utilizzo *off-label* dell’idrossiclorochina per la cura del Covid-19 al di fuori degli studi clinici può considerarsi legittimo purché tale utilizzo risulti efficace e sicuro per i pazienti non ospedalizzati con sintomi lievi.

In caso di inefficacia o pericolosità e, quindi, in presenza di un rapporto rischio-beneficio negativo risultante dalle conoscenze scientifiche disponibili, secondo il metodo “*evidence based*” sopra citato, la sospensione dell’autorizzazione sarebbe stata legittima e, pertanto, insindacabile. Per effettuare tale valutazione, tuttavia, il Consiglio di Stato è ben consapevole che occorre misurarsi con l’emergenza epidemiologica in atto, che non ha consentito ancora di acquisire certezze consolidate e, per così dire, prove di efficacia cliniche incontrovertibili in ordine all’utile impiego dell’idrossiclorochina

Secondo i giudici, ad oggi non esistono evidenze sperimentali che dimostrino in modo incontrovertibile l’inefficacia dell’idrossiclorochina, in quanto dalle recenti pubblicazioni non emerge un quadro univoco, quadro che, viste anche le condizioni di urgenza nelle quali sono stati eseguiti i trial clinici, non sempre è stato fondato su un approccio metodologico irreprensibile.

Alla luce di tali precesse, la perdurante situazione di incertezza circa l’efficacia terapeutica del farmaco in questione non è ragione sufficiente sul piano giuridico a giustificare la sospensione del suo utilizzo sul territorio nazionale da parte dei medici curanti in base ad una conclusione – la totale definitiva inefficacia del farmaco sotto ogni aspetto, anche immunomodulatorio – che, allo stato delle conoscenze e della ricerche tuttora parziali e provvisorie, sembra radicale e prematura già a livello scientifico.

Nel valorizzare il quadro emergenziale e gli studi scientifici applicabili, il Collegio conclude sostenendo che “*L’applicazione dei principi propri dell’evidence based medicine di fronte ad un quadro emergenziale che non consente di acquisire evidenze sperimentali certe e rapide di studi randomizzati e controllati su una popolazione di riferimento – quella dei pazienti in una fase iniziale della malattia*

ristretti in isolamento domiciliare – conduce al paradosso di negare una qualsiasi possibilità di sperimentare in concreto la cura proprio quando maggiore, e urgente, ne è la necessità per questa classe di pazienti, così da evitare la loro ospedalizzazione e, nei casi più gravi o in quadri di comorbidità, la morte”. Applicando tali principi, con successivo provvedimento del 22 dicembre 2020, in sostituzione del precedente del 22 luglio 2020, AIFA ha, pertanto, consentito l’utilizzo dell’idrossiclorochina, affermando che “l’uso off label dei farmaci non è rimborsato dal SSN e sottoposto a specifiche regole prescrittive. La somministrazione di HCQ e CQ nei pazienti a domicilio con Covid19 potrà quindi avvenire sotto responsabilità del medico prescrittore e previo consenso informato del singolo paziente”.

5. L’uso compassionevole dei farmaci in fase di sperimentazione

Analogo al tema dell’uso dei farmaci *off-label*, è l’uso compassionevole di farmaci ancora in fase di sperimentazione, disciplinato dal decreto del Ministero della salute del 7 settembre 2017⁵⁴, recante la "*Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica*", con il quale sono stati stabiliti i criteri e le modalità per l'uso di medicinali privi di AIC in Italia, incluso l'utilizzo al di fuori del riassunto delle caratteristiche del prodotto autorizzato nel paese di provenienza e l'uso compassionevole di medicinali non ancora registrati.

L’uso compassionevole, quindi, costituisce una eccezione rispetto alla prassi terapeutica ordinaria ed una deroga rispetto alla regolamentazione, che stabilisce in modo imperativo l’obbligo di una preliminare autorizzazione regolatoria nei confronti di un nuovo farmaco o di ogni nuova indicazione che debbano essere utilizzati sui pazienti.

⁵⁴ Il citato D.M. recepisce le linee guida dell’EMA sull’uso compassionevole dei medicinali “*Guideline on Compassionate use of Medicinal Products, pursuant to article 83 of Regulation (EC) n. 726/2004*”, come previsto sensi dell’art. 158 comma 10 del decreto legislativo 219/2006

Ed invero, come sopra detto, in assenza di un farmaco autorizzato disponibile per il trattamento del paziente, l'ordinamento offre alcune alternative al medico: la prescrizione *off-label* e l'uso compassionevole⁵⁵.

In particolare, è previsto il ricorso al cosiddetto "uso compassionevole" per un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica, al di fuori della sperimentazione stessa, in pazienti affetti da malattie gravi o rare o che si trovino in pericolo di vita, quando, a giudizio del medico, non vi siano ulteriori valide alternative terapeutiche, o nel caso in cui il paziente non possa essere incluso in una sperimentazione clinica o, ai fini della continuità terapeutica, per pazienti già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica almeno di fase II conclusa⁵⁶.

La *ratio* del legislatore è stata quella di adottare procedure che garantiscano al paziente l'accesso rapido a terapie farmacologiche sperimentali e di fornire indicazioni relative all'uso dei medicinali sottoposti a sperimentazione clinica, considerando altresì che "*per le malattie rare e i tumori rari è opportuno tenere in debita considerazione la difficoltà di condurre studi adeguatamente potenziati secondo le metodologie convenzionali*".

In tale fattispecie, pertanto, al fine di garantire la massima tutela della salute pubblica, viene consentito un accesso agevolato a determinati farmaci sottoposti ancora alla procedura di sperimentazione, che, in ragione della loro indispensabilità e non sostituibilità, vengono somministrati, previa valutazione del medico competente, prima che la relativa procedura autorizzativa sia portata a termine⁵⁷.

Sia l'impiego *off-label* del farmaco, sia l'uso compassionevole, consentono di utilizzare un farmaco, in via eccezionale, e alla presenza di specifici presupposti, prima che la procedura di sperimentazione e la procedura volta all'ottenimento dell'AIC siano ultimate, tuttavia la differenza è evidente: l'uso compassionevole, infatti, prevede che il medicinale in fase di studio venga somministrato secondo la specifica

⁵⁵ P. MINGHETTI, I. PALMIERI, F. SELMIN, *La terapia farmacologica in assenza di medicinali registrati per la patologia diagnosticata*, in Riv. It. Med. Leg., 2007, fasc. 4, pagg. 993-1010, in particolare pag. 1000.

⁵⁶ Sul sito istituzionale Aifa è pubblicata la lista dei farmaci utilizzati con uso compassionevole: <https://www.aifa.gov.it/farmaci-a-uso-compassionevole>.

⁵⁷ E. BELLOMO, *L'emergenza sanitaria Covid-19: l'impatto della decretazione d'urgenza sulla sperimentazione di farmaci ad uso compassionevole*, in Rivista interdisciplinare sul Diritto delle Amministrazioni Pubbliche, CERIDAP Fascicolo 4/2020, pag. 13.

indicazione terapeutica che è oggetto di ricerca, e non per indicazioni terapeutiche o vie di somministrazione differenti.

La differenza tra le due fattispecie riguarda anche il soggetto in capo al quale far ricadere l'onere economico. Nel caso di utilizzo *off-label*, la legge 648/1996 prevede il rimborso del farmaco da parte del Servizio Sanitario Nazionale, mentre l'uso compassionevole prevede la fornitura diretta e gratuita da parte del produttore del medicinale⁵⁸.

Posta tale premessa e andando a ricercare l'origine dell'uso compassionevole di un farmaco, si specifica che termine "uso compassionevole" deriva dal *Compassionate Investigational New Drug Program* che l'autorità regolatoria americana, la FDA (Food and Drug Administration), varò nel 1976 dopo aver perso una causa contro un paziente che coltivava e assumeva marijuana per curare il glaucoma ed aveva convinto il tribunale che i benefici superavano i rischi. Il programma della FDA consentiva, quindi, ad un numero limitato e controllato di pazienti di utilizzare una sostanza illegale. A questo specifico fatto storico risale l'idea che un farmaco non approvato possa essere usato in via eccezionale e in situazioni di emergenza in un singolo paziente.

La somministrazione compassionevole dei farmaci rappresenta la situazione in cui maggiormente si esprime la delega al professionista di scelte terapeutiche innovative, ma ancora oggetto di verifica, in relazione a casi per cui appare statisticamente improbabile la guarigione sulla base delle conoscenze già acquisite e consolidate; conseguentemente, in questa ipotesi si manifesta nel modo più evidente la funzione di mediazione che il medico svolge tra il paziente, che deve liberamente acconsentire alla cura non convenzionale, ed il possibile rimedio proposto dall'industria farmaceutica.

⁵⁸ Corte costituzionale, 5 dicembre 2014, n. 274, nella quale si afferma 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 esigenze di corretta utilizzazione e destinazione dei fondi e delle risorse a disposizione del Servizio sanitario nazionale". Sempre in materia di spesa sanitaria rileva la sentenza Corte cost. 185/1998 sul caso Di Bella, con cui la Corte ha dichiarato "l'illegittimità costituzionale del combinato disposto dell'art. 2, comma 1, ultima proposizione, e dell'art. 3, comma 4, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23 (Disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria) ... nella parte in cui non prevede l'erogazione a carico del servizio sanitario nazionale dei medicinali impiegati nella cura delle patologie tumorali, per le quali è disposta la sperimentazione di cui all'art. 1, a favore di coloro che versino in condizioni di insufficienti disponibilità economiche, secondo i criteri stabiliti dal legislatore, nei limiti oggettivi, soggettivi e temporali di cui in motivazione".

Dal punto di vista della scelta e della responsabilità del medico, l'utilizzazione compassionevole del medicinale è assimilabile alla prescrizione del medicinale fuori indicazione, ossia *off-label*, con la quale condivide il requisito dell'assenza di alternativa terapeutica.

Ai fini di una descrizione quanto più esaustiva della normativa succedutasi nel corso degli anni in materia di "uso compassionevole", occorre prendere le mosse dal decreto legislativo n. 178/1991, recante "*Norme di recepimento delle direttive della comunità economica europea in materia di specialità di medicinali per uso umano*", ed in particolare dall'art. 25, con cui venivano delimitati gli ambiti di applicazione della normativa e le situazioni di esonero dall'osservanza della stessa.

La norma, di fatto, legittimava il ruolo del medico come soggetto più di ogni altro abilitato ad identificare la cura più appropriata per il proprio paziente, senza che il condizionamento rappresentato dall'assenza dell'autorizzazione all'immissione in commercio potesse rappresentare un vincolo eccessivo della sua libertà di scelta terapeutica. In tale contesto, quindi, la disciplina della somministrazione compassionevole coincideva con l'opzione personale del medico, che di essa si assume "diretta e precisa responsabilità", e non acquisiva una propria identità giuridica indipendente rispetto alle altre molteplici fattispecie di utilizzazione del farmaco non autorizzato.

Di conseguenza, la decisione di adottare un medicinale compassionevole doveva scaturire dalla conoscenza che il medico aveva acquisito e maturato sullo stesso, sulla base di informazioni tecniche tendenzialmente indipendenti, appartenenti ad un patrimonio scientifico che la comunità internazionale ha già discusso ed elaborato.

Il legislatore ha tentato di precisare maggiormente gli adempimenti cui è subordinata la somministrazione compassionevole, con il decreto-legge n. 161/1996, recante "*Disposizioni urgenti in materia di sperimentazione e utilizzazione dei medicinali*", nel quale si delineavano anche con maggiore precisione la distinzione rispetto alle preparazioni estemporanee industriali e la contiguità con le sperimentazioni cliniche.

Il decreto presentava, tuttavia, anche dei profili oscuri e, ad ogni modo, non è mai stato convertito in legge, perdendo quindi di efficacia.

Sulla base del decreto legislativo n. 178/1991 e del decreto-legge n. 161/1996, si può constatare come l'ordinamento giuridico tendesse quasi a ritirarsi di fronte ad un'eventuale regolamentazione più dettagliata dell'uso dei farmaci non registrati in relazione a patologie prive di valida alternativa terapeutica, abdicando in favore di una esplicita responsabilizzazione del medico, con un'impostazione che è rimasta sostanzialmente presente anche nella Legge Di Bella in materia di prescrizione *off label*.

Per la modifica – parziale – di tale approccio si è dovuto attendere qualche anno e, nello specifico, l'adozione del D.M. 8 maggio 2003, in materia di uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica, che, sulla base dell'art. 25 del decreto legislativo n. 178/1991 e della legge n. 648/1996, ha inteso disciplinare in modo organico la prassi del cosiddetto “*expanded access*”, ossia dei “protocolli di accesso allargato”, in virtù del quale viene concesso l'accesso a cure sperimentali anche a pazienti non inclusi nello studio clinico, qualora non esista una valida alternativa terapeutica “*al trattamento di patologie gravi, o di malattie rare o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita*” (art. 1).

La disciplina in esame, in analogia con quanto previsto nell'ambito della sperimentazione clinica, individua i soggetti che possono chiedere all'impresa produttrice la cura compassionevole qualora il paziente sia in pericolo di vita: (i) il medico per uso nominale nel singolo paziente non trattato nell'ambito di studi clinici; più medici operanti in diversi centri o gruppi collaborativi multicentrici; (ii) i medici o i gruppi collaborativi, per pazienti che hanno partecipato a una sperimentazione clinica che hanno dimostrato un profilo di efficacia e tollerabilità tale da configurare la necessità, per coloro che hanno partecipato al trial, a fruire con la massima tempestività dei suoi risultati. La somministrazione compassionevole del farmaco in sperimentazione deve poi seguire uno specifico protocollo, che deve essere autorizzato dal Comitato Etico (mentre nei confronti del protocollo di sperimentazione deve solo emettere un parere) e notificato al ministero della Salute, che può eventualmente sospenderlo (art. 3).

Il medicinale deve essere fornito gratuitamente ed i dati che vengono raccolti nell'uso terapeutico, secondo le modalità proprie dello studio osservazionale, possono

essere utilizzati dall'impresa produttrice in via di integrazione, ma non quale sostituzione, di quelli richiesti per la sua registrazione.

L'intervento normativo del 2003 ha avuto il merito di introdurre, quindi, il filtro regolatorio tra il paziente ed il medico, intendendo così sottoporre la scelta terapeutica del professionista alla mediazione degli stessi organismi chiamati a valutare l'idoneità della sperimentazione clinica. Pertanto, l'uso terapeutico viene riconosciuto in un'area di analisi comparabile a quella propria del "trial", con conseguente parziale mitigazione della potestà di scelta che il legislatore del 1991 assegnava al medico, in un periodo antecedente alla regolamentazione dei comitati etici, avvenuta nel marzo del 1998.

Ovviamente, uno dei criteri valutativi che devono essere adottati dai comitati etici e dall'AIFA riguarda la necessità di evitare che l'uso terapeutico possa essere utilizzato in modo distorto dall'impresa, con una finalità di *pre-marketing* che miri a precedere l'autorizzazione regolatoria del medicinale e ad agevolare il successivo lancio commerciale del prodotto. Proprio per evitare una simile commistione di obiettivi, è necessario che – pur in assenza di un esplicito precetto normativo in tal senso – l'impresa farmaceutica garantisca la continuità della fornitura gratuita del farmaco anche dopo la concessione dell'AIC, per i pazienti che fossero già in trattamento in data antecedente.

L'art. 158 del d.lgs. n. 219/2006 ha abrogato il D.Lgs n. 178/1991 ma, al comma 10, ha fatto espressamente salvo il D.M. 3 maggio 2003, sino a quando il Ministero della Salute non avesse nuovamente disciplinato l'uso compassionevole dei medicinali, anche alla luce delle relative linee guida dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA). Tale disciplina è intervenuta con l'adozione del D.M. 7 settembre 2017, recante "*Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica*", che ha espressamente abrogato il precedente decreto del 2003, facendone però salva la struttura sostanziale.

In particolare, è stato riscontrato che per le malattie rare e i tumori rari è opportuno tenere in debita considerazione la difficoltà di condurre studi adeguatamente potenziati secondo le metodologie convenzionali e che il progresso scientifico offre delle opportunità, con particolare riguardo alla comprensione dei meccanismi genetici e

molecolari coinvolti nella patogenesi di malattie rare e tumori rari ed alla conseguente possibilità di intervento attraverso opportune terapie farmacologiche.

Il D.M. 7 settembre 2017 dedica la prima parte del testo legislativo a definire i termini che ricadono nella sperimentazione clinica, al fine di delineare un quadro preciso della situazione che si va normando.

In questo senso viene chiarito cosa si intende per uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (uso c.d. compassionevole), ovvero sia, la fornitura a titolo gratuito da parte dell'azienda farmaceutica di:

a) medicinali non ancora autorizzati, sottoposti a sperimentazione clinica e prodotti in stabilimenti farmaceutici o importati secondo le modalità autorizzative e i requisiti previsti dalla normativa vigente;

b) medicinali provvisti dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ai sensi dell'art. 6, commi 1 e 2, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 per indicazioni diverse da quelle autorizzate;

c) medicinali autorizzati ma non ancora disponibili sul territorio nazionale.

La richiesta all'azienda farmaceutica dell'uso di questi medicinali può essere avanzata dal medico per il singolo paziente non trattato nell'ambito di studi clinici, per uso nominale o nell'ambito di programmi di uso terapeutico; da più medici operanti in diversi centri o da gruppi collaborativi multicentrici; dal medico o da gruppi collaborativi per pazienti che hanno partecipato a una sperimentazione clinica che ha dimostrato un profilo di tollerabilità, sicurezza ed efficacia tali da configurare un'indicazione di continuità terapeutica, anche a conclusione della sperimentazione clinica.

I soggetti sopra elencati possono avanzare la richiesta per il trattamento di pazienti affetti da patologie gravi, malattie rare, tumori rari o in condizioni di malattia che li pongano in pericolo di vita, per i quali non siano disponibili valide alternative terapeutiche o che non possano essere inclusi in una sperimentazione clinica o, ai fini della continuità terapeutica, per pazienti già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica conclusa.

I suddetti medicinali devono (i) essere 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; (ii) avere dati disponibili sulle sperimentazioni di cui alla lettera a) che siano sufficienti per formulare un favorevole giudizio sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale richiesto; (iii) essere provvisti di Certificazione di produzione secondo le norme di buona fabbricazione (GMP).

Inoltre, in caso di malattie rare o tumori rari, per i suddetti medicinali devono essere disponibili studi clinici sperimentali almeno di fase I, già conclusi e che abbiano documentato l'attività e la sicurezza del medicinale, ad una determinata dose e schedula di somministrazione, in indicazioni anche diverse da quella per la quale si richiede l'uso compassionevole. In tal caso, la possibilità di ottenere un beneficio clinico dal medicinale deve essere ragionevolmente fondata in base al meccanismo d'azione ed agli effetti farmacodinamici del medicinale.

È, altresì, necessario che la richiesta sia previamente sottoposta alla valutazione del competente Comitato etico che, una volta adottato il proprio parere, lo trasmette all'AIFA, per attività di monitoraggio sui diversi usi nominali e programmi di uso compassionevole attivati sul territorio.

L'AIFA, ove ne ravvisi la necessità per la tutela della salute pubblica, può intervenire in modo restrittivo e sospendere o vietare l'impiego del medicinale.

Il nuovo decreto, oltre ad essere più puntuale nelle definizioni rispetto a quello precedente, prevede anche novità concernenti l'attivazione da parte delle aziende farmaceutiche di programmi di uso compassionevole in Italia e richiama obblighi ben precisi per i medici e gli altri operatori sanitari circa le segnalazioni di farmacovigilanza sulle sospette reazioni avverse.

L'uso compassionevole è oggetto anche di una disciplina comunitaria che ruota attorno al Regolamento n. 726 del 2004, in forza del quale sono state formulate delle linee-guida che forniscono indicazioni di carattere generale in merito alle cure compassionevoli⁵⁹.

In particolare, rileva l'art 83 il quale prevede la possibilità per gli Stati membri di mettere a disposizione «per motivi umanitari» un medicinale (contenuto nell'elenco previsto dall' art 3 paragrafi 1 e 2⁶⁰) non ancora autorizzato ma che è oggetto di una

⁵⁹ *Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to article of regulation (EC) no 726/04*, Londra, marzo 2006.

⁶⁰ Art 3. Par. 1. «Nessun medicinale contemplato nell'allegato può essere immesso in commercio nella Comunità senza un'autorizzazione rilasciata dalla Comunità secondo il disposto del presente regolamento. 2. *Qualsiasi medicinale non contemplato nell'allegato può essere oggetto di*

domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, o comunque oggetto di sperimentazione clinica. La norma si riferisce ad «*un gruppo di pazienti affetti da una malattia cronica o gravemente invalidante o al cui malattia è considerata potenzialmente letale*». Qualora sia previsto l'uso compassionevole, il Comitato dei medicinali per uso umano, sentito il fabbricante o il richiedente, può adottare pareri sulle condizioni di impiego, sulle condizioni di distribuzione e sui pazienti destinatari. A coloro che prendono parte al programma d'uso compassionevole deve essere assicurato l'accesso al nuovo medicinale anche durante il periodo che intercorre tra il deposito della domanda di autorizzazione e la commercializzazione.

Il quadro regolatorio di riferimento è stato inciso dalla pandemia durante la quale si è sentita la necessità di valorizzare forme anticipate di accesso al farmaco. In tale ottica, pertanto, AIFA ha svolto una funzione centrale, autorizzando una serie di programmi per l'uso compassionevole di farmaci reputati idonei nel trattamento del Covid-19.

Anche in materia di uso compassionevole di farmaci in via di sperimentazione assume rilevanza quanto disposto dall'art. 17 del decreto-legge 17 marzo 2020, n. 18, con il quale è stata prevista una procedura speciale per la valutazione e l'autorizzazione dei programmi di uso compassionevole dei medicinali utilizzati per pazienti con Covid-19.

Con le precisazioni fornite il 26 marzo 2020 e le circolari del 6 aprile e 22 maggio 2020⁶¹, AIFA ha innanzitutto chiarito che le misure di emergenza trovano applicazione con riferimento ai programmi di uso terapeutico⁶², cioè a quei programmi presentati dalle case farmaceutiche che prevedono il coinvolgimento di più pazienti sulla base di un protocollo clinico predefinito e uguale per tutti i pazienti. Queste disposizioni non

autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dalla Comunità secondo il disposto del presente regolamento, qualora: a) il medicinale contenga una nuova sostanza attiva che alla data dell'entrata in vigore del presente regolamento non era autorizzata nella Comunità; oppure b) il richiedente dimostri che tale medicinale costituisce un'innovazione significativa sul piano terapeutico, scientifico o tecnico o che il rilascio di un'autorizzazione secondo il presente regolamento è nell'interesse dei pazienti o della sanità animale a livello comunitario.»

⁶¹ Per l'analisi dettagliata della regolamentazione AIFA: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/CIRCOLARE_ART-40_studi_programmi_COVI-19_22.05.2020.pdf.

⁶² Viene definito come quel protocollo clinico predefinito e identico per tutti i pazienti, presentato dalle aziende farmaceutiche, con applicazione di criteri univoci di inclusione, esclusione e schema di trattamento per specifici farmaci somministrati a più pazienti.

sono invece valide per i programmi ad uso terapeutico nominale⁶³, ossia quei programmi ad uso compassionevole applicabili al singolo paziente.

Ciò premesso, viene chiarito che le richieste di programmi ad uso compassionevole per l'emergenza epidemiologica in corso devono essere presentate sia ad AIFA⁶⁴ che al Comitato Etico Nazionale dell'Ospedale Spallanzani di Roma.

Il parere del Comitato Etico dell'Ospedale Spallanzani di Roma è unico e applicabile su tutto il territorio nazionale. Pertanto, a seguito dell'autorizzazione, l'inclusione nel programma di tutti i pazienti che, a giudizio dei clinici, rientrano nelle caratteristiche individuate nel protocollo può avvenire immediatamente, senza necessità di un ulteriore passaggio valutativo per singola richiesta.

Alla luce delle considerazioni svolte è evidente il fondamentale ruolo svolto durante la pandemia da questi strumenti di "accesso precoce al farmaco" che hanno consentito di individuare, sotto il costante controllo dell'autorità di vigilanza, una possibile terapia senza attendere tempi inevitabilmente lunghi che richiedono le procedure di sperimentazione e in generale le procedure di autorizzazione dell'AIC.

La prudenza che caratterizza l'iter autorizzativo all'immissione in commercio di un farmaco in nome dell'interesse pubblico non sempre, infatti, si concilia con la tempestività imposta dalla condizione individuale di chi chiede accesso alle cure, soprattutto in situazioni di emergenza sanitaria⁶⁵.

In questi casi la sperimentazione – pur se incompleta ed ancora in corso – assume natura di vero e proprio trattamento terapeutico che trova giustificazione nel peculiare stato di salute del paziente che impone una precisa necessità ed urgenza di cura, attesa l'assenza di valide alternative terapeutiche⁶⁶.

⁶³ Si tratta di tutti gli altri impieghi di medicinali nell'ambito dell'uso compassionevole su base nominale per singoli pazienti nell'ambito di una singola struttura ospedaliera, in base alle evidenze scientifiche e non nell'ambito di un protocollo clinico predefinito dall'azienda titolare del farmaco.

⁶⁴ Al fine di favorire la massima conoscenza e partecipazione, AIFA ha pubblicato sul proprio sito istituzionale l'elenco aggiornato di tutte le sperimentazioni cliniche e i programmi di uso compassionevole autorizzati da AIFA e approvati dal Comitato etico nazionale. Per ciascuno studio sono reperibili sul sito dell'Agenzia le informazioni principali: protocollo di studio, sinossi dello studio, approvazione del Comitato etico nazionale e, ove appropriato, una breve nota recante le informazioni per la partecipazione alla sperimentazione: <https://www.aifa.gov.it/farmaci-a-uso-compassionevole>.

⁶⁵ G. BIN, *Farmaci e diritti*, in *BioLaw Journal – Rivista di BioDiritto*, n. 1/2015, 1.

⁶⁶ F. CEREIA, *farmaci off label e sperimentazione clinica: l'emergenza covid-19 svela le potenzialità del dato normativo*, *BioLaw Journal*, secondo cui: *La pandemia di COVID-19 svela, pertanto, la capacità del dato normativo in materia di cure sperimentali e compassionevoli di offrire strumenti utili in grado di affrontare un quadro di emergenza in costante evoluzione, consentendo una risposta più adeguata da parte delle autorità amministrative, competenti per l'attività regolatoria dei farmaci, alla*

Del resto, la gestione pandemica ha dimostrato come l'approvazione "accelerata" dei farmaci a livello europeo rappresenta una fondamentale occasione di accesso anticipato a terapie importanti per la tutela emergenziale della salute pubblica, dall'altra non si può non considerare che tali procedure necessitano di particolare attenzione da parte delle autorità regolatorie per la maggiore incertezza generata dalle evidenze esistenti al momento del lancio del prodotto sul mercato.

Proprio al fine di garantire un accesso al farmaco veloce ed armonizzato e sempre nell'ambito del processo di riforma della legislazione europea, è stato adottato il Regolamento (EU) 2022/123 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 25 gennaio 2022, relativo ad un ruolo rafforzato dell'Agenzia europea per i medicinali nella preparazione e nella gestione delle crisi per i medicinali e i prodotti sanitari. In questo senso, la pandemia ha messo in evidenza proprio la necessità di rafforzare il ruolo dell'Unione al fine di accrescere l'efficacia nella gestione della disponibilità di medicinali e della disponibilità di dispositivi medici e di dispositivi medico-diagnostici in vitro e dei loro rispettivi accessori e nello sviluppo di contromisure mediche per affrontare le minacce poste alla salute pubblica nelle fasi iniziali in modo armonizzato tale da garantire la cooperazione e il coordinamento tra le autorità competenti dell'Unione, nazionali e regionali, il settore dei medicinali e dei dispositivi medici e gli altri attori nelle catene di approvvigionamento dei prodotti farmaceutici e dei dispositivi medici, ivi compresi gli operatori sanitari.

molteplicità dei problemi applicativi con cui l'eccezionale situazione epidemiologica costringe a confrontarsi; si pensi alla scelta di AIFA di adottare le richiamate azioni per favorire l'accesso precoce alle terapie e facilitare la conduzione di studi clinici sull'efficacia e la sicurezza delle nuove terapie utilizzate per il trattamento della malattia da COVID-19, garantendo tempi brevi e procedure snelle per contrastare efficacemente l'emergenza. Una capacità – quella dell'adattarsi delle regole alla realtà – che, pur venendo in gioco in un momento di significativa difficoltà per il sistema farmaceutico, mostra come sia possibile un tempestivo e uniforme accesso alle terapie farmacologiche, anche innovative, ambito nel quale più di frequente si riscontrano disparità sia tra Regioni, sia rispetto agli standard di altri Stati membri dell'Unione Europea. È dunque auspicabile che la celere capacità di risposta dimostrata dalle autorità di farmacovigilanza nazionale nell'attuale condizione di emergenza induca le stesse a ricercare soluzioni regolatorie future – compatibilmente con la legislazione vigente – che garantiscano un rapido e uniforme accesso dei pazienti a farmaci innovativi, assicurandone allo stesso tempo il controllo degli essenziali profili di sicurezza. Il testo è consultabile al seguente link: <https://www.biodiritto.org/content/download/3821/45431/version/1/file/39+Cerea.pdf>.

Secondo Capitolo: le autorizzazioni all'immissione in commercio condizionate
(CMA - *Conditional Marketing Authorisation*)

1. L'autorizzazione a commercializzare un farmaco

Le fasi della sperimentazione clinica di cui ci si è occupati nel precedente Capitolo consentono di ottenere, ai fini dell'accesso del farmaco al mercato, i dati necessari per accertare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale, secondo una valutazione di rischio e beneficio che tiene in considerazione anche dell'effetto invasivo che il farmaco può determinare sull'organismo del paziente⁶⁷ e che consente poi all'azienda di poter commercializzare il medicinale sul territorio nazionale o sul territorio dell'Unione, a seconda della tipologia di procedura prescelta.

Ed invero, successivamente alla fase di sperimentazione, prendono avvio le procedure di registrazione di un farmaco, nell'ambito delle quali intervengono, quali soggetti specificatamente dedicati alla regolamentazione e al controllo del settore

⁶⁷ Sul rischio insito nel prodotto farmaceutico, CAROCCIA, *La responsabilità per danno da prodotto farmaceutico*, in *Annali della Facoltà Giuridica dell'Università di Camerino*, 2013, II, 123 s.; Ead., *La responsabilità per la produzione di farmaci e dispositivi medici*, in *La responsabilità del produttore*, a cura di ALPA, Milano, 2019, 531 s.; PURPURA, *Responsabilità del produttore per danno da vaccino e onere della prova*, in *Europa e diritto privato*, 2018, 818.

farmaceutico, l'EMA e le altre autorità regolatorie⁶⁸, per l'Italia l'AIFA⁶⁹, assicurando per tutto il ciclo di vita dei medicinali autorizzati in Italia ed in Europa che la qualità e le informazioni di sicurezza approvate siano sempre aggiornate e in linea con lo stato attuale delle conoscenze scientifiche.

Fino agli anni '60 del Novecento, in Europa il mercato dei farmaci e le relative procedure autorizzative sono state disciplinate in modo e con intensità diverse negli Stati membri della Comunità.

La prima regolamentazione europea dell'immissione in commercio dei farmaci è stata adottata solo a seguito della crisi del farmaco Talidomide⁷⁰ con la Direttiva

⁶⁸ Il sistema normativo europeo per i medicinali si basa su una rete di circa 50 autorità di regolamentazione dei 31 paesi del SEE (28 Stati membri dell'UE più Islanda, Liechtenstein e Norvegia), la Commissione europea e l'Agenzia Europea per i Medicinali. Per quanto riguarda, in particolare, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), si tratta di un organo decentrato dell'Unione europea, istituita con regolamento (CEE) n. 2309 del Consiglio del 22 luglio 1993 (GU L. 214 del 24 agosto 1993), al fine di tutelare la salute dei cittadini, valutando e monitorando i medicinali all'interno dell'Unione europea (UE) e dello Spazio economico europeo (SEE). Tra le principali attività e funzioni dell'EMA, occorre menzionare il compito di coordinare la valutazione scientifica della qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali soggetti alle procedure comunitarie di AIC; rendere accessibili al pubblico le relazioni di valutazione, il riassunto delle caratteristiche dei prodotti (RCP), l'etichettatura e i foglietti illustrativi di tali medicinali; coordinare la sorveglianza dei medicinali autorizzati nell'Unione europea e prestare consulenza sulle misure necessarie per garantire un'utilizzazione sicura ed efficace di tali medicinali; assicurare la diffusione delle informazioni sugli effetti collaterali negativi dei medicinali autorizzati nell'Unione europea mediante una base di dati consultabile in modo permanente da tutti gli Stati membri; assistere gli Stati membri nella comunicazione rapida agli operatori sanitari delle informazioni concernenti la farmacovigilanza; diffondere adeguatamente presso il pubblico le informazioni relative alla farmacovigilanza; esprimere un parere sui limiti massimi di residui di medicinali veterinari e di biocidi impiegati nel settore zootecnico accettabili negli alimenti di origine animale (reg. CE n. 470/2009). L'EMA dispone di sette comitati scientifici che intervengono in settori specifici: *Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP)*; *Comitato per i medicinali veterinari (CVMP)*; *Comitato per i medicinali orfani (COMP)*; *Comitato per i medicinali a base di piante (HMPC)*; *Comitato pediatrico (PDCO)*; *Comitato per le terapie avanzate (CAT)*; *Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (FRAC)*.

⁶⁹ A tal proposito, per quanto attiene ai compiti dell'AIFA in merito alle procedure autorizzative, si precisa che l'Agenzia ha pubblicato la relazione annuale relativa alle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate nel 2022. Il documento riassume le attività dell'Agenzia relative alle Autorizzazioni all'Immissione in Commercio, sia in ambito puramente nazionale, che nell'ambito delle procedure di mutuo riconoscimento e decentrata. Il documento è consultabile sul seguente link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1099847/Relazione_Annuale_AAM_2022.pdf.

⁷⁰ Il "Talidomide" è un farmaco che negli anni Cinquanta e Sessanta veniva largamente prescritto alle donne in gravidanza come anti-nausea in quanto ritenuto erroneamente "innocuo" ovvero improduttivo di effetti collaterali sul feto. Tale prodotto, messo in commercio dalla ditta tedesca Chemie Grünenthal, venne ritirato dal commercio alla fine del 1961, dopo essere stato venduto come farmaco "da banco" per vari anni, allorquando fu accertato che dalle madri che avevano assunto durante il periodo di gestazione la "Talidomide" nascevano figli con gravi malformazioni congenite agli arti e generalmente agli arti superiori. In Italia il farmaco in questione venne ritirato solamente a settembre del 1962 (cfr: <https://it.wikipedia.org>). Con decorrenza dal 1° gennaio 2008 è stato riconosciuto un indennizzo a favore dei soggetti nati dal 1959 al 1965 affetti da sindrome da talidomide, nelle forme della "amelia" (assenza degli arti), "focomelia" (riduzione delle ossa lunga degli arti), "emimelia" (mancanza di uno o più segmenti ossei degli arti) e "micromelia" (presenza di arti abnormemente corti). Detto indennizzo è stato previsto dall'art. 2, comma 363, della Legge 24 dicembre 2007, n. 244, come modificato integrato

65/65/CEE⁷¹ che ha stabilito per la prima volta il principio secondo cui nessun medicinale potesse essere messo in commercio senza preventiva autorizzazione, obbligando così gli stati membri ad adottare specifiche procedure di autorizzazione idonee ad assicurare la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei farmaci presenti sul mercato.

L'intervento del legislatore europeo si è reso necessario al fine di contemperare, attraverso l'armonizzazione dei procedimenti di autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci, due opposti interessi, la tutela della libertà di circolazione dei prodotti farmaceutici e la salute collettiva. Il bilanciamento di tali interessi costituisce del resto il fondamento dell'azione unionale in materia di politica sanitaria-farmaceutica, come confermato dal combinato disposto degli artt. 34, 36, relativi alla libera circolazione delle merci, e degli artt. 9 e 168, ai sensi dei quali l'Unione si obbliga a garantire *“un livello elevato di protezione della salute umana”*⁷².

A partire dal 1965, e pertanto successivamente alla Direttiva 65/65/CEE, le procedure di autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci sono state

dall'art. 31 del decreto-legge 30 dicembre 2008, 207, convertito, con modificazioni, dalla Legge 27 febbraio 2009, n. 14, e del Decreto del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali 2 ottobre 2009, n. 163. Sempre in relazione a tale vicenda, è intervenuta la sentenza n. 55 del 2019, con cui la Corte costituzionale ha dichiarato l'illegittimità costituzionale dell'art. 21-ter, comma 1, del decreto legge 24 giugno 2016, n. 113, convertito, con modificazioni, nella legge 7 agosto 2016, n. 160, nella parte in cui riconosce anche ai nati nel 1958 e nel 1966 – affetti da sindrome da talidomide – il relativo indennizzo, ma lo concede loro solo dalla data di entrata in vigore della legge di conversione del decreto (21 agosto 2016), anziché dalla medesima data prevista per i soggetti nati negli anni dal 1959 al 1965, così determinando un'ingiustificata disparità di trattamento. La giurisprudenza anche di merito è intervenuta in materia di prescrizione, Trib. Firenze, 27 ottobre 2015, in *Danno e Resp.*, 2015, 1171 e segg., con nota di V. VOZZA, *Malformazioni da talidomide: prescrizione del danno lungolatente e causalità “agevolata” nel processo civile*.

⁷¹ Direttiva 65/65/CEE del Consiglio, del 26 gennaio 1965, per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali.

⁷² In particolare, nell'ambito delle disposizioni di carattere generale, l'art. 9 TFUE contempla il diritto alla salute come obiettivo comune di tutte le politiche, stabilendo che *“Nella definizione e nell'attuazione delle sue politiche e azioni, l'Unione tiene conto delle esigenze connesse con la promozione di un elevato livello di occupazione, la garanzia di un'adeguata protezione sociale, la lotta contro l'esclusione sociale e un elevato livello di istruzione, formazione e tutela della salute umana”*. Con specifico riferimento alla disciplina della politica sanitaria l'art. 168 TFUE ribadisce quanto già enunciato nell'art. 9 TFUE, affermando che: *“nella definizione e nell'attuazione di tutte le politiche ed attività dell'Unione è garantito un elevato livello di protezione della salute umana”*. L'azione dell'Unione in materia sanitaria si indirizza al miglioramento della sanità pubblica, alla prevenzione delle malattie e affezioni ed all'eliminazione delle fonti di pericolo per la salute fisica e mentale. Tale azione comprende la lotta contro i grandi flagelli, favorendo la ricerca sulle loro cause, la loro propagazione e la loro prevenzione, l'informazione e l'educazione in materia sanitaria, nonché la sorveglianza, l'allarme e la lotta contro gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero (art. 168 cit.).

oggetto di un ampio progetto di armonizzazione nell'ambito dell'Unione europea, con l'intento di garantire ai cittadini la disponibilità di medicinali sempre più avanzati in tempi più rapidi, a prescindere dalla nazionalità di provenienza degli stessi, assicurando al contempo alle società farmaceutiche la possibilità di commercializzare contemporaneamente in più paesi dell'Unione.

In questo spirito di riforma, è intervenuta poi la Direttiva 2001/83/CE del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano che, riordinando l'intera materia, ha affermato il principio secondo cui *“lo scopo principale delle norme relative alla produzione, alla distribuzione e all'uso di medicinali deve essere quello di assicurare la tutela della sanità pubblica”*, e che tale scopo *“deve essere raggiunto avvalendosi di mezzi che non ostacolino lo sviluppo dell'industria farmaceutica e gli scambi di medicinali all'interno della comunità europea”*⁷³.

Si precisa che tale prima fase di armonizzazione ha interessato unicamente procedure in cui assume ancora rilevanza il provvedimento autorizzativo nazionale, adottato pertanto dalle singole autorità regolatorie, la cui efficacia però, conformemente all'obiettivo di eliminare qualsiasi ostacolo alla circolazione dei medicinali nel mercato dell'Unione europea, viene estesa anche in altri Stati membri (si tratta in particolare delle procedure decentrate, nazionali e di mutuo riconoscimento).

Con l'obiettivo di armonizzare maggiormente le valutazioni scientifiche affidandole ad un'unica agenzia accreditata, la Comunità europea ha successivamente introdotto una disciplina specifica in materia di farmaci innovativi destinati a curare le malattie più gravi, prevedendo, con il Regolamento CEE 2309/1993⁷⁴, un'unica autorizzazione *“centralizzata”* per tale categoria di medicinali, rilasciata dalla Commissione e valida in tutto il territorio dei paesi membri, consentendo così alle

⁷³ Si tratta della Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 recante un *codice comunitario per i medicinali per uso umano*. La Direttiva è stata da ultimo modificata con le direttive CE 2004/27 e 2004/24 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004. In Italia la direttiva è stata recepita con il D.lgs. del 24 aprile 2006 n. 219.

⁷⁴ Si tratta del Regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio, del 22 luglio 1993, che stabilisce le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce un'Agenzia europea di valutazione dei medicinali

aziende farmaceutiche di commercializzare il farmaco all'interno di tutto lo spazio dell'Unione europea (si tratta della c.d. procedura centralizzata).

Le istituzioni comunitarie si sono così assunte, in tal modo, il compito di regolare direttamente una parte del mercato dei medicinali in cui maggiore è l'esigenza di promuovere l'innovazione e la ricerca scientifica, ma più elevati sono anche i rischi per la salute umana in un'ottica di maggiore tutela per il paziente, per la classe medica e per gli operatori economici, che avrebbero potuto agire in un contesto di maggiore chiarezza e prevedibilità delle scelte regolatorie.

A tal fine, è stata istituita un'autorità specifica, l'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (EMA)⁷⁵, incaricata di seguire tutte le procedure centralizzate relative a tali farmaci e di fornire alla Commissione europea valutazioni tecnico scientifiche preliminari all'immissione in commercio di nuovi medicinali ed in generale pareri su ogni questione riguardante la qualità, l'efficacia e la sicurezza dei prodotti farmaceutici messi in circolazione.

L'intento è stato quello di istituire una procedura comunitaria centralizzata di autorizzazione obbligatoria dei medicinali ad alta tecnologia, in particolare quelli derivati dalle biotecnologie, per conservare l'alto livello di valutazione scientifica di tali medicinali nella Comunità e per preservare di conseguenza la fiducia dei pazienti e degli operatori sanitari in tale valutazione.

Tale specifica normativa è stata successivamente modificata dal regolamento CE/726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004⁷⁶, che, pur mantenendo i principi generali contenuti nel precedente regolamento sulla procedura centralizzata, ne estende l'ambito di applicazione e modifica parzialmente la struttura

⁷⁵ Sull'Agenzia europea di valutazione dei medicinali si rinvia a MAJONE/ SURDEJ, *Regulatory agencies in economic governance. The polish case in comparative perspective*, KICES Working Papers, n. 5 2006; PERMANAND/VOS, *Between Health and the Market: the roles of the European Medicines Agency and European Food Safety Authority*, Maastricht Faculty of law Working Paper 2008/4; GEHRING/KRAPOHL *Supranational regulatory agencies between independence and control: the EMA and the authorization of pharmaceuticals in European Single Market*, in *Journal of European Public Policy*, 2007, p. 208 ss.; PURNHAGEN, *Competition of agencies in european pharmaceutical law- Does it exists, is it desirable and how to handle it?*, in *European Journal of Risk Regulation* 2010, p. 227 ss.; BORRAS/ KOUTULAKIS/WENDLER, *European agencies and input legitimacy: EFSA, EMA and EPO in the post-delegation phase*, in *Journal of European Integration*, 2007 p. 583 ss.

⁷⁶ Regolamento CE n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che stabilisce le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali.

e le competenze dell’Agenzia europea di valutazione dei medicinali, che prende il nome di “*Agenzia europea per i medicinali*” (EMA).

Ciò al fine di consentire di accedere a questa procedura anche per medicinali che, benché non “innovativi”, possono essere utili alla società o ai pazienti (come taluni medicinali cedibili senza ricetta medica) se autorizzati sin dall'inizio a livello comunitario.

Il Regolamento del 2004, oltre ad estendere l’ambito di applicazione delle procedure autorizzazione sottoposte al vaglio della Commissione, ha previsto misure per la sorveglianza dei medicinali autorizzati dalla Comunità, in particolare per garantire una sorveglianza rigorosa degli effetti collaterali di tali medicinali, nel quadro delle attività comunitarie di farmacovigilanza, al fine di assicurare il rapido ritiro dal mercato di qualsiasi medicinale che presenti un rapporto rischio/beneficio negativo in condizioni normali di impiego.

Proprio al fine di rafforzare l'efficienza della vigilanza sul mercato, l'Agenzia europea per i medicinali, assume la responsabilità del coordinamento delle attività degli Stati membri in materia di farmacovigilanza, anche in vista dell’istituzione di nuove procedure più rigorose ed efficaci, per permettere all'autorità competente di adottare misure provvisorie di emergenza, come la modificazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, e per introdurre infine la possibilità di riesaminare in ogni momento il rapporto rischio/beneficio di un medicinale.

Dalla ricostruzione della regolamentazione in materia emerge come i testi normativi di riferimento sono molteplici e distinti prevedendo diverse tipologie di procedure autorizzative – *i.e.* procedura nazionale, procedura di mutuo riconoscimento, procedura decentrata, procedura centralizzata –, ma ciò non esclude che sia possibile ricavare principi generali validi per ogni procedura.

Ed invero, qualsiasi procedura è comunque diretta ad ottenere il provvedimento autorizzativo, adottato dall’EMA, nel caso di procedura centralizzate, e dalle autorità regolatorie nazionali, nel caso di procedura nazionale, di mutuo riconoscimento o decentrata.

Il provvedimento di AIC costituisce il legittimo presupposto per poter commercializzare il bene e per l'esercizio di tutte le attività pubblicitarie regolamentate dal Titolo VIII del d.lgs. n. 219/2006 ⁷⁷.

In generale, al fine di ottenere una AIC è necessario presentare una domanda conforme all'art. 8 del decreto legislativo che elenca tutte le informazioni necessarie per avviare la relativa procedura, con la precisazione che nel caso di generici, la domanda segue un iter semplificato ⁷⁸.

La procedura prevista per l'autorizzazione in commercio di una determinata specialità medicinale, non esaurisce l'attività di controllo pubblico sulla vita del farmaco, in quanto l'AIC resta suscettibile di modifiche e variazioni, tendenzialmente ascrivibili alla maturazione di nuove conoscenze specialistiche ⁷⁹.

In questo senso, l'art. 36 del d.lgs. n. 219/2006 stabilisce che, dopo il rilascio dell'AIC, il titolare, tenendo conto dei progressi scientifici e tecnici nei metodi di produzione e di controllo, introduce le variazioni necessarie affinché il medicinale sia prodotto e controllato in base a metodi scientifici generalmente accettati, chiedendo apposita autorizzazione all'Agenzia di riferimento.

⁷⁷ La pubblicità dei medicinali è l'attività relativa ad una pluralità di azioni d'informazione e di ricerca della "clientela" intesa a promuovere la prescrizione, la fornitura, la vendita o il consumo di medicinali. La pubblicità di un medicinale è quindi diretta a favorirne un uso razionale e per fare ciò è necessario che il prodotto sia presentato in modo obiettivo e senza esagerarne le proprietà e, pertanto, non deve trattarsi di una pubblicità ingannevole. Il Codice del farmaco prevede, con riferimento al profilo della pubblicità, il divieto di pubblicizzazione per i farmaci soggetti a prescrizione medica o che contengono sostanze psicotrope o stupefacenti e per quelli la cui dispensazione grava sul SSN, nonché dei medicinali di cui alle lettere a), b) e c) dell'articolo 3, comma 1, e all'articolo 5, mentre quelli non soggetti a prescrizione possono essere oggetto di pubblicità presso il pubblico.

⁷⁸ La norma stabilisce che *"in deroga all'articolo 8, comma 3, lettera l), e fatta salva la disciplina della tutela della proprietà industriale e commerciale, il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche se può dimostrare che il medicinale è un medicinale generico di un medicinale di riferimento che autorizzato o è stato autorizzato a norma dell'articolo 6 da almeno otto anni in Italia o nella Comunità europea"*.

⁷⁹ Precisamente, un farmaco può andare incontro, nel corso del tempo, a modifiche, sospensioni, revoche, rinnovi, estensioni dell'AIC e ritiri dal commercio. Tali modifiche discendono da precisi obblighi normativi da osservare per l'intera vita di un farmaco. In particolare, l'articolo 34 del D. Lgs. 219/2006 prevede che *"dopo il rilascio dell'AIC, il titolare tiene conto dei progressi scientifici e tecnici nei metodi di produzione e di controllo di cui all'articolo 8, comma 3, lettere e) ed i), e introduce le variazioni necessarie affinché il medicinale sia prodotto e controllato in base a metodi scientifici generalmente accettati"*. Le variazioni dell'AIC possono essere richieste dall'autorità competente oppure direttamente dal titolare dell'AIC, secondo le modalità previste dal Reg. CE n. 1234/2008 della Commissione, del 24 novembre 2008, *"relativo all'esame delle modifiche dei termini di un'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali per uso umano o per uso veterinario rilasciata da un'autorità competente di uno Stato membro"*.

Parimenti l'art. 6, comma 2, d.lgs. n. 219/2006, stabilisce che per ogni ulteriore dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione, presentazione, nonché per le variazioni ed estensioni è necessaria una ulteriore autorizzazione da parte dell'autorità regolatoria che confluisce nell'autorizzazione originaria, completandola ed arricchendola.

Sempre successivamente all'immissione in commercio, è poi previsto un articolato apparato di farmacovigilanza che sorveglia la sicurezza del prodotto commercializzato nel territorio nazionale, con lo scopo di raccogliere continuamente tutti i dati di sicurezza e le informazioni disponibili sull'uso dei prodotti medicinali, sia farmaci che vaccini⁸⁰.

Sul punto, la dottrina ha messo in evidenza come la conclusione dell'obbligatoria procedura autorizzativa assicura soltanto il livello essenziale di conoscenza sulla sicurezza ed efficacia del farmaco immesso in commercio, senza esaurire tutte le informazioni necessarie sulla sicurezza del prodotto, che possono provenire solo a seguito di un utilizzo più esteso dello stesso.

Si tratta in sostanza di informazioni scientifiche originate nel contesto delle sperimentazioni cliniche e quindi al di fuori di un utilizzo pratico del medicinale, attraverso il quale è quindi possibile estendere e migliorare lo studio sul farmaco, a vantaggio anche di una prescrizione più appropriata ad opera dei medici e a tutela dei pazienti⁸¹.

La farmacovigilanza ha lo scopo di:

- migliorare la cura e la sicurezza dei pazienti in relazione all'uso di medicinali;
- migliorare la salute e la sicurezza pubblica in relazione all'uso dei medicinali;
- contribuire alla valutazione del beneficio, del danno, dell'efficacia e del rischio dei medicinali, incoraggiandone un uso sicuro, razionale e più efficace (compreso un costo contenuto);

⁸⁰ In merito alla sorveglianza successiva alla circolazione del farmaco tra i consumatori, la farmacovigilanza, Massari, *La sicurezza dei farmaci in Italia, tra vincoli sopranazionali e riparto interno di competenze*, in Istituzioni del federalismo, I, 2015, 144 s., testo e nt. 9, insieme ai testi che l'A. richiama. Di recente, v. Di Federico - S. Negri, *Unione europea e salute. Principi, azioni, diritti e standard qualitativi*, Padova, 2020, 287, nt. 93.

⁸¹ Per una disamina del punto, vedi G.F. FERRARI, F. MASSIMINO, *Diritto del farmaco*, Bari, 2015, pag. 85.

- promuovere la comprensione, l'istruzione e la formazione clinica in farmacovigilanza e la sua comunicazione efficace agli operatori sanitari e al pubblico.

Le agenzie regolatorie, tramite tale attività di “farmacovigilanza”, provvedono, quindi, a verificare la sicurezza dei prodotti anche successivamente all’inizio della commercializzazione attraverso la raccolta in apposite banche dati di tutte le segnalazioni dei sospetti “eventi avversi”⁸² osservati dopo la somministrazione di un farmaco o di una vaccinazione – *i.e.* AEFI, *Adverse Events Following Immunization* – (c.d. farmacovigilanza passiva), nonché sulla raccolta di informazioni attraverso opportuni studi indipendenti (c.d. farmacovigilanza attiva).

In particolare, la sorveglianza “passiva”, comunemente definita “spontanea”, perché non stimolata, ha l’obiettivo di evidenziare in tempi rapidi e sull’intera popolazione a cui viene somministrato un farmaco o un vaccino, potenziali nuove informazioni di sicurezza che meritano di essere ulteriormente approfondite e studiate⁸³.

Le segnalazioni spontanee provengono, sia da figure professionali del settore sanitario che da cittadini e sono inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dai Responsabili Locali di Farmacovigilanza (RLFV), che contribuiscono, insieme ai Centri Regionali (CRFV) e ad AIFA, al corretto funzionamento del sistema nazionale di farmacovigilanza.

⁸² A tal proposito, nell’ambito della farmacovigilanza si utilizza per la definizione degli eventi avversi uno specifico dizionario terminologico medico standardizzato (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDra), sviluppato a livello globale dall’*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceutical for Human Use* (ICH). L’art. 1 del Codice del farmaco definisce il concetto di queste reazioni avverse e ne distingue due tipologie: “*la reazione, nociva e non intenzionale, ad un medicinale impiegato alle dosi normalmente somministrate all’uomo a scopi profilattici, diagnostici o terapeutici o per ripristinarne, correggerne o modificarne le funzioni fisiologiche*”. Tra le reazioni avverse il codice in commento distingue due tipologie che vengono definite alle lettere m) e n) del citato art. 1. La prima tipologia definita è la reazione avversa *cd. grave che si verifica quando la stessa “provoca il decesso di un individuo, o ne mette in pericolo la vita, ne richiede o prolunga il ricovero ospedaliero, provoca disabilità o incapacità persistente o significativa o comporta un’anomalia congenita o un difetto alla nascita*”. La seconda tipologia è la reazione avversa *cd. inattesa ossia quella reazione “di cui non sono previsti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto la natura, la gravità o l’esito*”.

⁸³ Ad esempio, con specifico riferimento al sistema di monitoraggio per le reazioni conseguenti ai vaccini per la prevenzione dell’infezione da SARS-CoV-2, da un lato sono stati predisposti specifici monitoraggi sull’andamento epidemiologico da parte del Ministero della salute, secondo quanto previsto dal decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 26 aprile 2020, recante «Ulteriori disposizioni attuative del decreto-legge 23 febbraio 2020, n. 6, recante misure urgenti in materia di contenimento e gestione dell’emergenza epidemiologica da COVID-19, applicabili sull’intero territorio nazionale», dall’altro, sono state attuate le relative attività di sorveglianza da parte dell’AIFA con cadenza trimestrale, che confluiscono in rapporti concernenti tutti i dati sulle reazioni determinate dalla somministrazione dei vaccini.

La sorveglianza “attiva”, invece, si basa sulla stimolazione o sulla raccolta sistematica delle segnalazioni di eventi avversi nel corso di studi osservazionali, spesso condotti in ambienti ospedalieri o per specifiche problematiche di sicurezza o sull’analisi di specifici database.

La responsabilità per la farmacovigilanza grava sull’EMA e sulle autorità regolatorie degli Stati membri.

In Italia, attualmente la farmacovigilanza è regolata dal Decreto del Ministero della Salute 30 aprile 2015, che, attuando quanto prescritto dal comma 344 dell’art. 1 della legge n. 228/2012, ha ridefinito, in linea con le più recenti previsioni comunitarie, le disposizioni in materia di farmacovigilanza precedentemente regolate dal Codice del farmaco e abrogate dal comma 345 dell’art. 1 della stessa legge⁸⁴.

Il punto comune tra le precedenti previsioni e le nuove norme è il ruolo apicale dell’AIFA nel sistema nazionale, anche nella funzione di interlocutore con gli omologhi enti europei preposti alla gestione dei sistemi comunitari di farmacovigilanza.

L’art. 14 del D.M. 30 aprile 2015, infatti, prevede che “*il sistema nazionale di farmacovigilanza è gestito dall’AIFA per lo svolgimento delle funzioni di farmacovigilanza a livello nazionale e per la partecipazione alle attività di farmacovigilanza dell’Unione europea*”. Inoltre, il D.M. cit. conferisce all’Agenzia maggiori doveri di sorveglianza rafforzando il suo ruolo all’interno del sistema

⁸⁴ L’articolo 129 del Codice dei medicinali prevedeva infatti che l’AIFA fosse al vertice del sistema nazionale di farmacovigilanza.

nazionale in uno spirito di collaborazione con le regioni⁸⁵ e con le aziende farmaceutiche titolari delle rispettive AIC⁸⁶.

Conclude il quadro di tutela, la previsione secondo cui l'autorizzazione non esclude la responsabilità civile e penale del fabbricante e del titolare dell'AIC. Ed invero, nell'ambito dei rapporti tra agenzie regolatorie ed operatori economici, sono questi ultimi a disporre di maggiori conoscenze, con la conseguenza che anche le imprese devono adoperarsi per mitigare il rischio per il paziente adottando tutte le misure di prevenzione necessarie. Tale principio è confermato dalla normativa di settore, ed in particolare dall'art. 17 del regolamento CE/726/2004, secondo il "il

⁸⁵ Sebbene sia sempre l'AIFA il soggetto tenuto a valutare in ultima istanza le varie notifiche relative a questa tipologia di reazioni, potendo finanche arrivare ad adottare decisioni regolatorie sulle AIC, il comma 4 del richiamato art. 14 regola anche il ruolo delle regioni in questa rete. Lo stesso infatti prevede che *"le regioni, singolarmente o di intesa fra loro, collaborano con l'AIFA nell'attività di farmacovigilanza, per la realizzazione del programma di farmacovigilanza attiva che sono oggetto di convenzione tra l'AIFA e regioni ai sensi dell'art. 1, comma, 819 della legge 27 dicembre 2006, n. 296 e per fornire elementi di conoscenza e valutazione ad integrazione dei dati che pervengono all'AIFA. Le regioni provvedono, nell'ambito delle proprie competenze, alla diffusione delle informazioni al personale sanitario ed alla formazione degli operatori nel campo della farmacovigilanza sviluppando azioni mirate al monitoraggio della sicurezza dei medicinali ivi compresi quelli di origine biologica. Le regioni collaborano inoltre a fornire i dati sui consumi dei medicinali mediante programmi di monitoraggio sulle prescrizioni dei medicinali a livello regionale. Le regioni si possono avvalere per la loro attività anche di appositi Centri Regionali di farmacovigilanza adeguatamente organizzati e strutturati. Laddove presenti i Centri Regionali di farmacovigilanza operano in stretta collaborazione con AIFA sulla base di specifiche procedure operative che garantiscono il controllo di qualità e la corretta codifica delle segnalazioni del sistema di qualità nazionale e coordinano le attività di farmacovigilanza a livello regionale"*.

⁸⁶ Precisamente, è posto in capo al titolare dell'AIC un obbligo di registrare in modo dettagliato di tutte le sospette reazioni avverse da medicinali osservate in Italia, nell'Unione europea o in un Paese terzo, nonché notificare con la massima urgenza, e comunque entro quindici giorni da quando ne ha avuto notizia, qualunque sospetta reazione avversa grave da medicinali verificatasi in Italia e segnalata da personale sanitario o di cui è comunque venuto a conoscenza. È previsto poi uno specifico obbligo di segnalazione ad AIFA di tutte le sospette reazioni avverse gravi ed inattese e la presunta trasmissione di agenti infettanti avvenute attraverso un medicinale verificatesi nel territorio di un Paese terzo e segnalate da personale sanitario. In concreto il titolare dell'AIC, al fine *"di valutare tutte le informazioni in modo scientifico, di esaminare le possibilità di ridurre al minimo e di prevenire i rischi e, ove necessario, di adottare le misure opportune"* deve:

"a) disporre a titolo stabile e continuativo di una persona adeguatamente qualificata, responsabile della farmacovigilanza con documentata esperienza in tutti gli aspetti di farmacovigilanza, fatte salve le situazioni regolarmente in atto alla data di entrata in vigore del presente decreto;

b) mantenere e mettere a disposizione su richiesta un fascicolo di riferimento del sistema di farmacovigilanza;

c) attuare un sistema di gestione del rischio per ogni medicinale;

d) monitorare i risultati dei provvedimenti volti a ridurre al minimo i rischi previsti dal piano di gestione del rischio o quali condizioni dell'AIC secondo gli articoli 5 o 6 o 33 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e successive modificazioni;

e) apportare gli aggiornamenti al sistema di gestione del rischio e monitorare i dati di farmacovigilanza, onde determinare la presenza di rischi nuovi o il cambiamento degli stessi o del rapporto rischio/beneficio dei medicinali".

richiedente o il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio è responsabile dell'esattezza dei dati che ha fornito”.

2. Le singole procedure autorizzative nazionali e comunitarie.

Le seguenti quattro procedure sono le sole procedure con cui è possibile ottenere una autorizzazione all'immissione in commercio per un prodotto medicinale, e si tratta nello specifico della Procedura Nazionale; Procedura Centralizzata; Procedura di Mutuo Riconoscimento; ed infine, la Procedura Decentrata.

È il richiedente a scegliere quale procedura intraprendere, fatta salva l'obbligatorietà di seguire quella centralizzata, gestita dall'Ufficio Procedure Centralizzate dell'AIFA, per alcune categorie di medicinali identificate dalla normativa europea.

In Italia la Procedura Nazionale consente l'accesso al farmaco nell'ambito del territorio nazionale ed è regolata dal d.lgs. n. 219/2006.

Le aziende che sono intenzionate ad ottenere il rilascio di un'AIC in Italia devono presentare all'Agenzia Italiana del Farmaco la documentazione e le informazioni inserite in un fascicolo tecnico, che deve, tra l'altro, contenere dati che dimostrino l'efficacia e la sicurezza del medicinale o che ne dimostrino l'equivalenza, in termini di efficacia e sicurezza, rispetto a un altro già autorizzato (generico)⁸⁷.

Inoltre, il richiedente deve presentare la strategia di gestione del rischio in relazione ai potenziali effetti indesiderati, non noti o attesi per il medicinale, sulla base degli studi clinici condotti in fase di registrazione, e proporre le informazioni del prodotto da fornire ai medici e ai pazienti per l'utilizzo corretto del medicinale (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto – RCP, Foglio Illustrativo – FI, materiale di confezionamento).

⁸⁷ I dati da presentare possono variare secondo la base giuridica della domanda, ovvero in relazione al riferimento normativo scelto per la domanda di autorizzazione, in accordo al decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 (Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE, artt. 8.3, 10.1, 10.6, 11, 12, 13, 21).

L'autorizzazione ottenuta attraverso la procedura nazionale è valida solo sul territorio dello Stato membro in cui è stata richiesta ed approvata (in questo caso, l'Italia).

Le aziende che vogliono ottenere il rilascio di un'AIC in Italia possono richiederla per tutte le tipologie di farmaci eccetto per quelli indicati dall'art. 3 del Regolamento CE n. 726/2004, che possono essere approvati solo attraverso la procedura centralizzata di competenza dell'EMA.

Secondo quanto previsto dal comma 1 dell'art. 29 citato, l'AIFA deve concludere il procedimento autorizzativo entro 210 giorni dalla recezione della domanda valida.

In particolare, l'Agenzia è tenuta a verificare la conformità dei documenti presentati nel *dossier* e ad accertare la sussistenza delle condizioni per il rilascio della AIC. L'accertamento positivo della conformità dei documenti (anche denominato *check* amministrativo) segna il *dies a quo* (anche conosciuto come day 0) per il calcolo dei 210 giorni previsti dalla normativa.

La lettera c) del comma 1 dell'art. 30 prevede due casi specifici per cui si opera una interruzione del termine dei 210 giorni (cosiddetto *clock stop*): nel caso in cui l'Agenzia richieda una integrazione della documentazione presentata a corredo della domanda ai sensi del comma 3 dell'art. 8 e degli articoli 10,11,12,13; nel caso in cui vengano chiesti chiarimenti all'azienda.

L'AIFA, inoltre, secondo quanto previsto dalla lettera b) del comma 1 dell'art. 30, può richiedere che l'Istituto Superiore di Sanità⁸⁸, in qualità di laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali, effettui dei controlli sul medicinale, sulle relative materie prime e sui prodotti intermedi o altri componenti.

Tali controlli sono effettuati per verificare se la descrizione dei metodi di controllo utilizzati dal produttore presentati all'interno del *dossier* autorizzativo ai sensi della lettera i) del comma 3 dell'art. 8 siano conformi alla buona pratica di fabbricazione⁸⁹

⁸⁸ L'Istituto Superiore di Sanità (ISS), è un organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale diretto a perseguire la tutela della salute pubblica, in particolare attraverso lo svolgimento delle funzioni di ricerca, controllo, consulenza, regolazione e formazione. L'Istituto opera come ente pubblico di ricerca con autonomia scientifica, organizzativa, amministrativa e contabile, sottoposto alla vigilanza del Ministro della salute. Le funzioni e l'organizzazione dell'Istituto sono disciplinate dallo Statuto (D.I. 24.10.2014), adottato ai sensi dell'art. 3 del D.lgs. 28 giugno 2012, n. 106 (*Riorganizzazione degli enti vigilati dal Ministero della salute, a norma dell'articolo 2 della legge 4 novembre 2010, n. 183*) e dal Regolamento di organizzazione (D.I. 2.3.2016).

⁸⁹ L'AIFA ha la responsabilità di coordinare e gestire le ispezioni di verifica della conformità alle Norme di Buona fabbricazione (GMP) di produttori e importatori di sostanze attive, situati sul territorio

(GMP, *Good Manufacturing Practice*), alla buona pratica di laboratorio (GLP, *Good Laboratory Practice*)⁹⁰ o alla buona pratica clinica⁹¹ (GCP, *Good Clinical Practice*).

L'Agenzia, nella valutazione del farmaco, si avvale della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), operante al proprio interno, che è stata istituita dall'articolo 19 del decreto del Ministro della salute 20 settembre 2004, n. 245.

Per le finalità in commento la CTS redige *“un rapporto di valutazione e formula eventuali osservazioni sulla documentazione presentata a corredo della domanda per quanto riguarda i risultati delle prove farmaceutiche, precliniche e delle sperimentazioni cliniche. Il rapporto di valutazione è aggiornato ogniqualvolta si rendano disponibili nuove informazioni rilevanti ai fini della valutazione della qualità, sicurezza o efficacia del medicinale di cui trattasi”*.

In buona sostanza, la CTS esamina il medicinale oggetto della domanda di AIC sulla base dell'accurata valutazione degli aspetti di qualità, sicurezza ed efficacia, nonché decide il regime di fornitura e la classificazione del medicinale ai fini dell'eventuale rimborsabilità.

Una volta che l'autorizzazione è stata concessa, come stabilito dal comma 1 dell'art. 31, l'Agenzia notifica all'azienda titolare la determina di autorizzazione comprendente il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglietto illustrativo e l'etichettatura.

Ai sensi, poi, dei commi 2 e 3 dello stesso articolo l'AIFA *“adotta annualmente un programma di controllo della conformità delle informazioni recate dal riassunto delle caratteristiche del prodotto o foglio illustrativo dei medicinali a quelle approvate al momento del rilascio dell'AIC o con successivo provvedimento dell'AIFA, cura la*

nazionale. Le ispezioni sono effettuate in territorio nazionale, sia allo scopo di rilasciare l'autorizzazione/registrazione alla produzione e/o all'importazione, sia allo scopo di rinnovare un'autorizzazione/registrazione già ottenuta e riguardano anche la produzione primaria di gas medicinali. Tali ispezioni periodiche, oltre a tutelare la salute pubblica, forniscono alle aziende la possibilità di ottenere un certificato GMP, da utilizzare a scopi di registrazione o commercializzazione in paesi dell'Unione Europea o extra - UE. Ispezioni possono inoltre essere condotte presso officine di produzione situate in paesi extra - UE, sulla base di un interesse rilevante da parte di AIFA o su richiesta del produttore.

⁹⁰ La Buona Pratica di Laboratorio (BPL) rappresenta un insieme di regole riguardanti l'ispezione e la verifica delle procedure organizzative e delle condizioni in accordo alle quali sono programmate, svolte, registrate e comunicate le ricerche di laboratorio per le prove non cliniche.

⁹¹ Le norme di buona pratica clinica sono uno standard internazionale etico e scientifico di qualità per la progettazione, la registrazione e la comunicazione delle sperimentazioni cliniche. Il rispetto di tali norme garantisce pubblicamente che i diritti, la sicurezza e il benessere dei soggetti coinvolti siano protetti e che i dati dei trial clinici siano affidabili.

sollecita pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, per estratto, del provvedimento di AIC e provvede a rendere pubblico il riassunto delle caratteristiche del prodotto e le sue successive modificazioni”⁹².

A seguito dell’ottenimento dell’AIC, il titolare può presentare una richiesta di estensione di linea (*line extension* - LE) per l’autorizzazione di un nuovo dosaggio, forma farmaceutica o via di somministrazione di un medicinale. Un’estensione di linea è valutata e concessa in conformità alla stessa procedura applicata per l’AIC iniziale.

La seconda procedura per ottenere il rilascio di un’AIC è la Procedura Centralizzata e in questo caso l’autorizzazione che viene rilasciata dall’EMA è valida sul territorio di tutti gli Stati Membri dell’Unione Europea e aderenti al SEE. Tale AIC inoltre avrà una sola denominazione, lo stesso riassunto delle caratteristiche del prodotto, foglio illustrativo ed etichettatura in tutti i paesi suddetti.

L’autorizzazione centralizzata è attualmente disciplinata dal regolamento n. 726/2004, che individua nell’autorizzazione centralizzata uno strumento essenziale “*per conservare l’alto livello di valutazione scientifica dei medicinali e per preservare di conseguenza la fiducia dei pazienti e degli operatori sanitari in tale valutazione*” (7° Considerando) e dispone che questa è obbligatoria per i farmaci inseriti nell’allegato e facoltativa per qualunque medicinale che contenga una nuova sostanza attiva che costituisca “*un’innovazione significativa sul piano terapeutico, scientifico o tecnico*” e in tutti i casi in cui il rilascio di un’autorizzazione centralizzata sia comunque nell’interesse dei pazienti o della sanità animale a livello comunitario (art. 3, commi 1 e 2).

L’allegato richiamato elenca tassativamente quali sono le categorie di medicinali che per essere commercializzate negli Stati facenti parte del SEE devono obbligatoriamente ottenere un’AIC attraverso la procedura centralizzata (definita anche AIC comunitaria o dell’Unione), nell’ambito dei quali ricorrono prevalentemente medicinali derivanti da procedimenti biotecnologici⁹³ e di medicinali

⁹² L’AIFA pubblica sul proprio portale le Relazioni Pubbliche di valutazione (PAR) per i medicinali approvati attraverso la procedura nazionale e un riassunto in italiano dei PAR relativi a medicinali approvati attraverso procedure di MR e DC quando l’Italia agisce in qualità di Stato Membro di Riferimento, che sono pubblicati integralmente in inglese nel portale comune delle Agenzie Europee (*Heads of Medicines*, HMA), alla sezione MRI product index.

⁹³ Precisamente quelli fruttati di “- *tecnologie da DNA ricombinante, / - espressione controllata di geni portatori di codici per proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti, comprese cellule*

contenenti una nuova sostanza attiva finalizzati alla cura della sindrome da immunodeficienza acquisita, del cancro, di disordini neurovegetativi, diabete e malattie autoimmuni.

Nello specifico, nei seguenti casi:

1. medicinali sviluppati mediante uno dei seguenti processi biotecnologici:

- tecnologia del DNA ricombinante,
- espressione controllata di geni che codificano per proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti, comprese le cellule di mammifero trasformate,
- ibridomi e metodi con anticorpi monoclonali.

2. Medicinali per uso veterinario destinati principalmente all'uso come potenziatori delle prestazioni al fine di promuovere la crescita degli animali trattati o per aumentare la resa degli animali trattati⁹⁴.

3. Medicinali per uso umano contenenti un nuovo principio attivo che, alla data di entrata in vigore del presente regolamento, non era autorizzato nella Comunità, per i quali l'indicazione terapeutica è il trattamento di una delle seguenti malattie:

- sindrome da immuno-deficienza acquisita,
- cancro,
- disturbo neurodegenerativo,
- diabete,
- malattie autoimmuni e altre disfunzioni immunitarie,
- malattie virali.

4. Medicinali designati come medicinali orfani ai sensi del regolamento (CE) n. 141/2000.

Come previsto dal comma 4 del citato art. 3, il richiedente deve inviare la documentazione pertinente all'EMA, che trasmetterà la stessa al suo comitato scientifico, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP)⁹⁵, che la valuterà producendo un parere tecnico -scientifico.

trasformate di mammiferi, / - metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali" (punto 1, Allegato al Reg. 2004/726/CE).

⁹⁴ Appare opportuno evidenziare che in Italia i medicinali veterinari sono di competenza del Ministero della salute mentre i medicinali per uso umano sono di competenza dell'AIFA. All'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e in altri paesi europei le due competenze sono gestite a livello unitario da un'unica autorità regolatoria.

⁹⁵ L'istruttoria è pertanto affidata al Comitato per i medicinali per uso umano, istituito all'interno dell'EMA e composto da membri nominati dagli Stati membri (due per ogni Stato) scelti sulla base

La procedura è disciplinata dal Capo II del più volte richiamato Regolamento e come per quella nazionale ha un termine massimo di 210 giorni. In questo arco temporale, l'analisi di dati tecnici, salvi casi peculiari, non deve occupare meno di 80 giorni.

L'*iter* di valutazione prevede il coinvolgimento attivo di due Stati membri, definiti *(Co)Rapporteur*, che operano indipendentemente e di uno Stato membro, definito *Peer reviewer*, che verifica la qualità delle valutazioni dei *(Co)Rapporteur*.

L'azienda farmaceutica ha la possibilità di rispondere alle richieste di chiarimento emerse dalla valutazione e anche gli altri Stati membri possono esprimere commenti⁹⁶. L'intento è quello di garantire una dimensione il più possibile condivisa del farmaco.

Prima di procedere alla descrizione delle fasi di approvazione del farmaco, occorre precisare che è possibile che alcuni mesi prima, all'incirca sette, del cosiddetto “*day 0*”, vengano attuate una serie di attività prodromiche alla fase autorizzativa aventi lo scopo di consentire al richiedente di discutere tutti gli aspetti legali, regolatori e procedurali nonché di rendere l'*iter* autorizzativo più lineare. In particolare, in tale fase è previsto l'invio di una notifica dell'intenzione di presentare una domanda, la nomina dei *Rapporteur* da parte dell'EMA nonché un potenziale incontro pre-presentazione; tale riunione, sebbene non obbligatoria, può essere organizzata circa due mesi prima dell'effettivo invio della domanda completa di autorizzazione.

Dal cd. “*day 0*”, ossia dal momento dell'avvenuto controllo di conformità dei documenti inviati, i due *Rapporteur* hanno 80 giorni per inviare all'EMA e al CHMP una valutazione preliminare del farmaco con eventuali domande da presentare all'azienda farmaceutica richiedente.

delle loro funzioni e della loro esperienza nella valutazione dei farmaci all'interno delle autorità nazionali competenti, che rappresentano (art. 61, co. 1 e 3). In particolare, il Comitato verifica la completezza delle informazioni e dei documenti forniti dal richiedente e i metodi di controllo utilizzati dal produttore avvalendosi se necessario di laboratori ufficiali di controllo per testare il medicinale. Può richiedere informazioni ulteriori sia al richiedente (art. 7) che allo Stato membro ove risiede il produttore e può effettuare ispezioni nel luogo di fabbricazione del medicinale (art. 8, co 1 e 2).

⁹⁶ A ben vedere, da subito, appena incominciata la procedura, è configurabile un intervento dello Stato membro, se evocato dal comitato per sottoporgli “*le informazioni dalle quali risulta che il fabbricante di un medicinale o l'importatore da un paese terzo è in grado di fabbricare il medicinale interessato, e/o di effettuare i controlli necessari*”: art. 8, par. 1, Reg. 2004/726/CE. Ai sensi dell'art. 6, ult. par., Reg. 2004/726/CE, d'altronde, il prospetto cui il produttore deve conformare la richiesta di autorizzazione è frutto della congiuntura tra Stati membri, Commissione e comitato. L'intero assetto normativo è insomma attento a una dimensione il più possibile condivisa dell'autorizzazione del farmaco.

Il parere preliminare verrà vagliato dal CHMP entro 40 giorni dal ricevimento dello stesso, ossia entro il 120° giorno della procedura. In questo ambito, il CHMP approverà la lista di domande da inviare al richiedente.

Da questo momento la procedura è sospesa e tale sospensione potrà avere una durata massima di tre mesi. Questa sospensione dei termini (*clock stop*) è prevista per concedere al richiedente l'autorizzazione un tempo congruo per predisporre i chiarimenti alle domande ricevute dal CHMP. Il giorno in cui vengono ricevute dal CHMP le risposte del richiedente è considerato il 121° giorno della procedura autorizzativa da cui riprende, di conseguenza, il conteggio dei termini previsti.

Da questo momento i *Rapporteur* analizzano quanto inviato dall'azienda richiedente e al 157° giorno della procedura inviano al CHMP il loro secondo rapporto preliminare sul farmaco. Il CHMP valuta quanto presentato e al 180° giorno della procedura può approvare il farmaco o, in alternativa, approvare una seconda lista di richiesta di chiarimenti (*outstanding list*) da inviare al richiedente.

Nel primo caso verrà adottata la decisione finale da parte del CHMP entro il termine di 210 giorni, nel secondo invece la lista dei chiarimenti verrà inviata al richiedente, che dopo un ulteriore mese di sospensione dei termini, potrà essere chiamato a rispondere per iscritto o in una audizione presso il CHMP su quanto richiesto nella stessa. Se tale fase si concluderà positivamente il CHMP adotterà sempre entro i termini di 210 giorni la decisione finale.

Una volta che il parere del CHMP è definitivo, l'EMA deve trasmettere la valutazione del CHMP alla Commissione Europea, agli Stati membri e al richiedente entro 15 giorni dalla sua adozione.

Sulla base del parere tecnico fornito dall'EMA, la Commissione adotta un progetto di decisione, che, se si discosta dalle conclusioni del primo, deve contenere “*una spiegazione dettagliata delle differenze*” (art. 10 co. 3) e lo trasmette al richiedente e agli Stati membri. La decisione definitiva viene adottata dalla Commissione previo parere conforme del Comitato permanente per i medicinali per le specialità medicinali.

Precisamente, l'autorizzazione all'immissione sul mercato di un medicinale potrà essere quindi rilasciata se, a seguito di una valutazione comparativa, risulterà che i benefici che il medicinale presenta, sono superiori ai rischi che esso comporta⁹⁷.

Al provvedimento autorizzativo vengono allegati il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), il Foglio Illustrativo e l'etichettatura, nonché l'elenco delle condizioni o restrizioni da imporre all'uso o alla fornitura del medicinale e le condizioni o restrizioni raccomandate per consentirne l'uso sicuro ed efficace, oltre al rapporto di valutazione.

L'autorizzazione ha una validità di cinque anni, salvo alcune fattispecie previste dall'art. 14, paragrafi 4, 5 e 7, del Regolamento 726/2004. Tra queste fattispecie si rinvia quella di cui al comma 7, ossia la cd. autorizzazione condizionata che, insieme all'AIC rilasciata in circostanze eccezionali, rappresenta una forma di AIC "semplificata" volta a favorire un più rapido accesso dei farmaci orfani sul mercato.

Entro 60 giorni dalla data di pubblicazione della sintesi della Decisione della Commissione Europea nella Gazzetta Ufficiale dell'UE, l'AIFA emette il provvedimento di classificazione nella sezione dedicata ai medicinali non ancora valutati ai fini della rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale (classe C non negoziata, C(nn) (art. 12, comma 5 della Legge 189/2012)⁹⁸

Esistono poi altre due procedure comunitarie di autorizzazione all'immissione in commercio di farmaci che sono regolate dalla Direttiva n. 2001/83 e che, quindi, consentono di commercializzare il farmaco solo in alcuni Stati dell'Unione, percorrendo un *iter* procedurale meno gravoso rispetto alla procedura centralizzata. Tali procedure sono denominate di "Mutuo Riconoscimento" e "Decentrata" e sono regolate dagli art. 41 e seguenti del Codice dei medicinali.

Entrambi i procedimenti di autorizzazione in esame rinvergono il proprio fondamento nel principio di mutuo riconoscimento dei provvedimenti tra le autorità amministrative degli Stati membri.

⁹⁷ È necessario precisare che i benefici che possono essere presi in considerazione in tale valutazione sono soltanto quelli per la salute, dal momento che il regolamento esclude nella decisione sul rilascio dell'autorizzazione ogni considerazione economica e di altro tipo (*Considerando* 13).

⁹⁸ A tal proposito, si ricorda che il medicinale classificato C(nn) può essere commercializzato in Italia, ma la spesa per l'acquisto non è rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale. Parallelamente e indipendentemente dalla classificazione C(nn), il titolare dell'AIC centralizzata può presentare all'AIFA la domanda di rimborsabilità e di contrattazione del prezzo.

Precisamente, in queste due differenti procedure autorizzative, lo Stato di riferimento – *i.e. Reference Member State* – (RMS) svolge un ruolo centrale che si differenzia a seconda che il medicinale oggetto di valutazione abbia o meno già ottenuto una autorizzazione all'immissione in commercio in uno Stato membro.

Ed in particolare, la nuova procedura decentrata ha ad oggetto un nuovo medicinale, privo di precedenti autorizzazioni, mentre la procedura di mutuo riconoscimento presume un placet già espresso dalle autorità di uno Stato membro.

In particolare, nella procedura di mutuo riconoscimento, se l'AIC di un medicinale è già stata concessa da un'autorità nazionale competente di uno Stato membro del SEE, il titolare dell'autorizzazione può richiedere l'estensione della stessa presentando alle Agenzie regolatorie di uno o più Stati membri la stessa documentazione presentata allo Stato che per primo ha autorizzato il farmaco.

Tale Stato (denominato per la procedura *Reference Member State*, RMS) dovrà predisporre un rapporto di valutazione scientifica da sottoporre agli altri Stati membri interessati dalla procedura. Gli Stati in cui viene richiesta l'estensione dell'autorizzazione sono denominati "Paesi interessati" (*Concerned Member State*, CMS).

Mentre, la procedura decentrata consente, invece, di ottenere un'AIC valida simultaneamente in due o più paesi del SEE sulla base di documentazione identica. Tale procedura può essere utilizzata nel caso in cui il medicinale non abbia ancora ottenuto un'AIC nazionale da parte di uno Stato membro.

La documentazione per ottenere l'AIC sarà presentata contemporaneamente presso l'autorità regolatoria dello Stato di riferimento (RMS) e in uno o più Paesi interessati (CMS). Lo Stato di riferimento valuta la documentazione e predispone il rapporto di valutazione scientifica, mentre i Paesi interessati forniscono commenti e valutazioni al fine di raggiungere un accordo comune sull'autorizzazione che sarà valida in tutti gli stati coinvolti nella richiesta.

Nel caso in cui non sussistano rischi potenziali gravi per la salute pubblica, gli Stati interessati dalla procedura hanno l'obbligo di approvare la valutazione dello Stato referente e, quindi, di autorizzare l'immissione in commercio del farmaco nel loro territorio nazionale.

Nella particolare ipotesi in cui uno degli Stati richiesti oppone “*un rischio potenziale grave per la salute pubblica*”, sulla scorta di “*approfondite motivazioni*” diffuse allo Stato di riferimento, agli altri Stati interessati dalla procedura e allo stesso richiedente, si innesta un procedimento aggravato destinato a raggiungere una decisione condivisa.

Se, tuttavia, entro 60 giorni non è possibile addivenire ad una soluzione consensuale, lo Stato membro referente trasferisce la questione al Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell’EMA fornendogli la documentazione dettagliata della questione su cui gli Stati interessati non sono stati in grado di raggiungere un accordo e le ragioni specifiche del contrasto.

Sulla questione deferitagli, il Comitato per i medicinali dell’EMA deve pronunciarsi entro 60 giorni, a cui possono essere aggiunti altri 90 giorni nell’evenienza in cui le questioni siano più complesse.

La decisione viene da ultimo comunicata al promotore della procedura, allo Stato di riferimento e agli Stati membri, che conformano i rispettivi ordinamenti interni, vale a dire “*rilasciano o revocano l’autorizzazione all’immissione in commercio, oppure ne modificano le condizioni per quanto è necessario per conformarsi alla decisione*”. I presupposti sostanziali dell’autorizzazione sono ricavabili dall’art. 40, Dir. 2001/83/CE: rapporto rischio/beneficio vantaggioso; efficacia terapeutica del medicinale sufficientemente documentata; corrispondenza tra la composizione del medicinale dichiarata e quella effettiva. Quanto a durata e proroghe e altre variabili il regime è quello previsto per l’autorizzazione conseguita al termine della procedura accentrata.⁹⁹

3. Le autorizzazioni all’immissione in commercio condizionate (CMA - *Conditional Marketing Authorisation*).

⁹⁹ Per una ricostruzione di tale procedura, vedi NICCOLÒ CEVOLANI, “*Le procedure di autorizzazione a commercializzare il vaccino*”, in *Corriere Giuridico* 3/2021, pag. 301.

Nel caso di determinate categorie di medicinali, al fine di rispondere a necessità mediche insoddisfatte dei pazienti e nell'interesse della salute pubblica, può risultare necessario concedere autorizzazioni all'immissione in commercio basate su presupposti diversi rispetto a quelli normalmente richiesti in sede di autorizzazione in quanto i benefici derivanti dall'immediata disponibilità del farmaco superano il rischio derivante dal fatto che sarebbero necessari dei dati supplementari.

È questa la strada scelta dai produttori per introdurre nel mercato europeo i vaccini Covid-19, la cui autorizzazione in commercio è pertanto avvenuta in "via condizionata" sulla base del regolamento della Commissione europea n. 507/2006 del 29 marzo 2006¹⁰⁰.

L'autorizzazione predetta si colloca a valle delle usuali fasi di sperimentazione clinica che precedono l'immissione in commercio di un qualsiasi farmaco (o vaccino), senza alcun impatto negativo sulla completezza e sulla qualità dell'iter di studio e ricerca, tanto che in relazione ai prodotti approvati con "autorizzazione condizionata", sono previsti stringenti controlli di farmacovigilanza e di fabbricazione, compresi quelli per i lotti per i vaccini e altri obblighi successivi all'approvazione, svolti periodicamente dai comitati scientifici dell'EMA.

Ebbene, qualora sussistano i presupposti previsti dalla normativa di settore, l'azienda farmaceutica può presentare una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio condizionata a norma dell'articolo 6 del regolamento (CE) n. 726/2004, al fine di consentire anche in questo caso un "accesso precoce al farmaco", al pari di quanto avviene in ambito nazionale per l'utilizzo *off-label* ovvero per l'uso compassionevole dei farmaci.

Tale richiesta deve essere corredata di tutte le informazioni dettagliate attestanti che il prodotto rientra nel campo di applicazione del regolamento e rispetta le condizioni scientifiche previste dalla normativa.

Quanto all'ambito di applicazione, le autorizzazioni condizionate trovano applicazione solo in relazione a tali medicinali e a tali ipotesi:

¹⁰⁰ Regolamento (CE) n. 507/2006 della Commissione "relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata dei medicinali per uso umano che rientrano nel campo d'applicazione del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio".

(i) i medicinali destinati al trattamento, alla prevenzione o alla diagnosi di malattie gravemente invalidanti o potenzialmente letali;

(ii) i medicinali da utilizzare in situazioni di emergenza in risposta a minacce per la salute pubblica riconosciute dall'Organizzazione Mondiale della Sanità o dalla Comunità nel quadro della decisione n. 2119/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 24 settembre 1998, che istituisce una rete di sorveglianza epidemiologica e di controllo delle malattie trasmissibili nella Comunità;

(iii) i medicinali designati come medicinali orfani a norma del regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani¹⁰¹. Per essere qualificato come orfano, un farmaco deve:

(i) essere indicato per una patologia che mette in pericolo la vita o che sia debilitante in modo cronico;

(ii) essere indicato per una condizione clinica rara, definita da una prevalenza di non più di 5 soggetti ogni 10 mila individui, calcolata a livello della Unione Europea;

(iii) inoltre, non devono essere disponibili trattamenti validi o, se già ve ne sono, il nuovo farmaco deve rappresentare un beneficio clinico significativo.

Si tratta pertanto di uno strumento normativo specifico previsto per consentire la rapida messa a disposizione di medicinali, da utilizzare prevalentemente in situazioni di emergenza o in relazione a particolari patologie, al fine di consentire una autorizzazione all'immissione in commercio il più rapidamente possibile, non appena siano disponibili dati sufficienti, pur fornendo un solido quadro per la sicurezza, le garanzie e i controlli post-autorizzazione.

¹⁰¹ I medicinali orfani sono quei medicinali sviluppati per il trattamento di una malattia colpisce una piccola percentuale della popolazione, si parla di malattia rara. In Europa una malattia è considerata rara quando colpisce non più di 5 persone ogni 10.000 abitanti. La prima normativa in tema di farmaci orfani è stata introdotta negli Stati Uniti nel 1983, con l'emanazione dell'*Orphan Drug Act*. A livello europeo, la disciplina dei farmaci orfani è costituita dal Regolamento CE 141/2000 e successivamente dal Regolamento CE847/2000. Mediante questi regolamenti sono stati definiti i criteri e la procedura per la designazione della qualifica di orfano ad un medicinale, che viene assegnata dal *Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)* dell'EMA, nonché le procedure per l'attribuzione degli incentivi e di approvazione. L'AIC di un farmaco orfano viene rilasciata dalla Commissione europea mediante la procedura centralizzata, in virtù del regolamento (CEE) n. 2309/93 e, in questo senso, l'EMA pubblica ogni anno un elenco aggiornato dei farmaci orfani. Nei casi in cui sia necessaria un'immissione sul mercato in tempi rapidi che non consenta di attendere il completamento degli studi necessari alla compilazione del dossier, l'EMA può concedere un parere positivo all'autorizzazione con approvazione condizionata (cd. "*under conditional approval*"), con validità di un anno, rinnovabile.

Da tale quadro normativo emerge innanzitutto che una delle condizioni preliminari per la concessione di tale autorizzazione speciale è la sussistenza di una situazione di “emergenza sanitaria”, ovverosia, l’esistenza di un’emergenza medica o di uno stato di emergenza che deve essere ufficialmente dichiarato dall’Organizzazione Mondiale della Sanità¹⁰² (c.d. dichiarazione di emergenza sanitaria internazionale), e dalle autorità governative nazionali.

Si precisa sul punto che la definizione di emergenza sanitaria è ricavabile dal testo Regolamento Sanitario Internazionale (RSI), approvato nel 1969 e ratificato e reso esecutivo nel nostro Paese con la legge 6 febbraio 1982, n. 106, con lo scopo di *“garantire la massima sicurezza contro la diffusione internazionale delle malattie, con la minima interferenza possibile sul commercio e sui movimenti internazionali, attraverso il rafforzamento della sorveglianza delle malattie infettive mirante ad identificare, ridurre o eliminare le loro fonti di infezione o fonti di contaminazione, il miglioramento dell’igiene aeroportuale e la prevenzione della disseminazione di vettori”*.

Il RSI è stato aggiornato nel 2005 con il fine di estendere la sua attuazione alle nuove forme di influenza, quali la SARS, e proteggere la salute pubblica a livello globale, garantendo al contempo un’efficace risposta alle epidemie. Il Regolamento Sanitario Internazionale così aggiornato è entrato in vigore il 15 giugno 2007, dopo la sua adozione da parte della 58^a Assemblea Mondiale della Sanità.

Tale regolamento attribuisce al Direttore Generale (DG) dell’OMS l’autorità di stabilire, sulla base delle informazioni ricevute e del parere di un comitato tecnico appositamente istituito, se un determinato evento costituisca o meno una emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale, per tale intendendosi *“un evento straordinario che può costituire una minaccia sanitaria per altri Stati membri*

¹⁰² L’Organizzazione Mondiale della Sanità è una delle Organizzazioni Internazionali a base universale, definite nell’art. 57 dello Statuto delle Nazioni Unite, quali “Istituti Specializzati costituiti con accordi intergovernativi, ed aventi, in conformità ai loro statuti, vasti compiti internazionali nei campi economico, sociale, culturale, educativo, sanitario e simili”. Tale organizzazione, che venne istituita in occasione della conferenza mondiale della sanità di New York del 1946, ha come scopo principale quello di “condurre tutti i popoli al livello di salute più elevato possibile”, laddove per “salute” non deve intendersi unicamente l’assenza di malattie od infermità, ma anche uno stato di benessere psico-fisico e sociale. Fanno parte dell’OMS 194 Stati Membri di tutto il mondo, divisi in 6 regioni (Europa, Americhe, Africa, Mediterraneo Orientale, Pacifico Occidentale e Sud-Est Asiatico). Si tratta, in particolare, di un’organizzazione intergovernativa indipendente a carattere permanente ed a struttura aperta, con propri organi direttivi ed esecutivi, diretta a risolvere le questioni sanitarie, con il fine di migliorare e proteggere la sanità di tutti i popoli.

attraverso la diffusione di una malattia e richiedere una risposta coordinata a livello internazionale” (ESPRI).

La eventuale dichiarazione di emergenza sanitaria comporta l’adozione di raccomandazioni temporanei e misure urgenti da adottare a livello statale per contenere l’espansione del contagio e limitarne la propagazione all’estero. In tale contesto, l’OMS è chiamata a svolgere una attività centrale di coordinamento e fornisce assistenza agli Stati per la individuazione delle principali misure temporanee¹⁰³ e permanenti¹⁰⁴ idonee a contrastare la diffusione internazionale delle malattie.

L’Organizzazione Mondiale della Sanità ha assunto un ruolo fondamentale nell’attuale contesto di emergenza sanitaria pubblica di rilevanza internazionale dovuta alla diffusione del Covid-19.

In data 30 gennaio 2020, il Direttore Generale dell’OMS ha, infatti, dichiarato il focolaio internazionale di Covid-19 un’emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale (*Public Health Emergency of International Concern – PHEIC*).

Successivamente, l’11 marzo 2020, il Direttore generale dell’OMS ha dichiarato che il focolaio internazionale di infezione da nuovo coronavirus SARS-CoV-2 poteva essere considerato una pandemia, intendendosi per la tale la diffusione di una nuova malattia in almeno due continenti, molto contagiosa e ad alta mortalità, per la quale le persone non hanno immunità. Ebbene, qualora l’OMS dichiari lo stato di pandemia, ciascun Paese è obbligato a mettere a punto un Piano Pandemico da aggiornare costantemente, sulla base delle linee guida fornite dall’OMS stesso.

¹⁰³ In particolare, nel caso in cui sia stato determinato, ai sensi dell’art. 12, che è in corso un’emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale, il Direttore Generale deve emanare raccomandazioni temporanee. Tali raccomandazioni temporanee possono essere modificate o estese, indicando, ove ritenuto opportuno, dopo aver determinato che un’emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale è terminata, in quali momenti potranno essere emanate altre raccomandazioni temporanee necessarie per prevenire o rilevare prontamente una sua nuova comparsa. Le raccomandazioni temporanee possono includere misure sanitarie che devono essere implementate dallo Stato Parte in cui si è verificata un’emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale, o da altri Stati Parti, relative a persone, bagagli, carico, container, mezzi di trasporto, merci e/o pacchi postali, per evitare o ridurre la diffusione internazionale di malattie, ed evitare inutili interferenze con il traffico internazionale.

¹⁰⁴ Ai sensi dell’art. 16, l’OMS può emanare raccomandazioni permanenti relative a misure sanitarie appropriate con applicazione ordinaria o periodica. Tali raccomandazioni possono essere applicate per rischi di sanità pubblica presenti e specifici, al fine di evitare o ridurre la diffusione internazionale di malattie ed evitare inutili interferenze con il traffico internazionale.

Durante gli anni di pandemia, l'OMS ha, pertanto, svolto un ruolo di indirizzo e coordinamento tra i vari Stati, fornendo raccomandazioni e misure di salute pubblica necessarie per affrontare l'emergenza sanitaria in corso nei vari Paesi coinvolti¹⁰⁵.

Quanto ai presupposti per l'effettivo rilascio dell'autorizzazione condizionata, occorre citare l'art. 4 del regolamento (CE) n. 507/2006 cit., ai sensi del quale, un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata può essere rilasciata quando il CHMP ritiene che, malgrado non siano stati forniti dati clinici completi in merito alla sicurezza e all'efficacia del medicinale, siano rispettate tutte le seguenti condizioni:

- a) il rapporto beneficio/rischio del medicinale, quale definito all'articolo 1, paragrafo 28 *bis*, della direttiva 2001/83/CE, risulta positivo;
- b) è probabile che il richiedente possa in seguito fornire dati clinici completi;
- c) il medicinale risponde ad esigenze mediche insoddisfatte;
- d) i benefici per la salute pubblica derivanti dalla disponibilità immediata sul mercato del medicinale in questione superano il rischio inerente al fatto che occorrono ancora dati supplementari.

Nelle situazioni di emergenza di cui all'articolo 2, paragrafo 2, può essere rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata anche in assenza di dati farmaceutici o preclinici completi purché siano rispettate le condizioni di cui alle lettere da a) a d) del paragrafo 2.

In particolare, la prima condizione richiede una valutazione positiva sul “*rapporto rischio/benefici del medicinale*”. A ben vedere, si tratta di un requisito implicito nell'intera normativa farmaceutica dal momento che qualsiasi farmaco per essere immesso in commercio deve assicurare i requisiti di efficacia e garanzia, portando, nella specifica ipotesi dell'emergenza, un contributo o un beneficio effettivo alla soluzione della crisi sanitaria, risolvendo l'esigenza medica non soddisfatta e diminuendo di conseguenza il numero delle ospedalizzazioni. Se, a fronte di una

¹⁰⁵ Parallelamente, nel nostro ordinamento, con deliberazione del 31 gennaio 2020, il Consiglio dei Ministri ha dichiarato lo stato di emergenza in conseguenza del rischio sanitario connesso all'insorgenza di patologie derivanti da agenti virali trasmissibili, ai sensi dell'art. 7, comma 1, lett. c), del d.lgs. n. 1 del 2018, recante il «*Codice della protezione civile*», a seguito della quale sono stati adottati numerosi decreti-legge, Decreti del Presidente del Consiglio dei Ministri e ordinanze degli enti locali e del Ministero della Salute che, con l'obiettivo di tutelare la salute collettiva di cui all'art. 32 Cost., hanno previsto le principali misure di contenimento del contagio.

emergenza sanitaria che intasa gli ospedali, il prodotto approvato in via emergenziale non provoca una riduzione apprezzabile delle ospedalizzazioni significa che l'autorizzazione non è giustificata dalla sua efficacia.

Quanto al secondo presupposto, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata ha l'obbligo specifico di completare gli studi in corso o di condurre nuovi studi al fine di confermare che il rapporto rischio/beneficio è positivo e di fornire i dati supplementari necessari per ottenere l'autorizzazione definitiva. Tali obblighi specifici e il calendario per soddisfarli devono essere chiaramente precisati nell'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata e sono resi pubblici dall'Agenzia (EMA).

Il terzo requisito richiede la valutazione circa la possibilità per il medicinale di soddisfare esigenze mediche insoddisfatte in relazione ad una patologia per la quale non esiste ancora una cura farmacologica specifica, ovvero, ciò che la U.S. Food and Drug Administration (FDA) chiama "*serious or life-threatening disease*" e che nel Regolamento viene definito come una patologia per la quale non esiste un metodo soddisfacente di diagnosi, prevenzione o trattamento autorizzato nella Comunità o, anche qualora tale metodo esista, in relazione alla quale il medicinale in questione apporterà un sostanziale vantaggio terapeutico a quanti ne sono affetti.

Infine, vi deve essere un bilancio positivo tra immediatezza della misura e dati scientifici mancanti, nel senso che il vantaggio della disponibilità immediata del farmaco deve essere più importante dei rischi derivanti da dati scientifici incompleti (c.d. principio di precauzione).

Dopo il periodo di validità di un anno l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata può essere rinnovata annualmente, secondo una specifica procedura di valutazione di rinnovo diretta a verificare la sicurezza del farmaco.

La domanda di rinnovo è presentata all'Agenzia almeno sei mesi prima della scadenza dell'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata, unitamente a una relazione provvisoria sul rispetto degli obblighi specifici cui è subordinata.

Sul presupposto che il rapporto rischio/beneficio sia confermato, il Comitato valuta la domanda di rinnovo, tenendo conto degli obblighi specifici contenuti nell'autorizzazione e del calendario per soddisfarli, e formula un parere in cui indica se gli obblighi specifici o il relativo calendario devono essere mantenuti o modificati.

Il Comitato deve emettere il parere entro 90 giorni dal ricevimento di una valida domanda di rinnovo. Tale parere è reso accessibile al pubblico.

In tale ottica, nell'ambito delle autorizzazioni condizionate, è inoltre previsto un sistema di vigilanza volto a fornire ai pazienti e agli operatori sanitari informazioni chiare sul carattere condizionato delle autorizzazioni.

Ed infatti, è espressamente previsto che le informazioni che figurano nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglietto illustrativo di un medicinale autorizzato a norma del Regolamento indicino chiaramente che si tratta di un'autorizzazione condizionata. Sempre nell'ottica di massima tutela della trasparenza, il riassunto delle caratteristiche del prodotto deve contenere anche la data in cui l'autorizzazione condizionata va rinnovata.

La *ratio* è pertanto quella di rafforzare la farmacovigilanza sui medicinali e vaccini che hanno ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata, prevedendo la predisposizione, da parte delle autorità regolatorie, di relazioni periodiche di aggiornamento sulla sicurezza, ciò al fine di tenere conto del rinnovo annuale delle autorizzazioni all'immissione in commercio condizionate.

Sono previste, pertanto, relazioni periodiche di aggiornamento sulla sicurezza che devono essere presentate all'Agenzia e agli Stati membri immediatamente su richiesta delle autorità incaricate o almeno ogni sei mesi dopo il rilascio o il rinnovo di un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata.

Sempre nell'ambito di un sistema di farmacovigilanza rafforzata, le autorità regolatorie possono richiedere che il titolare completi o intraprenda determinati studi per confermare che il rapporto rischio/beneficio è positivo e per risolvere qualsiasi dubbio relativo alla qualità, alla sicurezza e all'efficacia del prodotto.

Giova ricordare che le autorizzazioni all'immissione in commercio condizionate si differenziano dalle “*autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate in circostanze eccezionali*” – *Under Exceptional Circumstances* – UEC, di cui all'articolo 14, paragrafo 8, del regolamento (CE) n. 726/2004, secondo cui, “*In circostanze eccezionali e previa consultazione del richiedente, un'autorizzazione può essere rilasciata a condizione che il richiedente istituisca meccanismi specifici, in particolare concernenti la sicurezza del medicinale e l'informazione alle autorità competenti in merito a qualsiasi incidente collegato all'impiego del medicinale e alle*

misure da adottare. Tale autorizzazione può essere rilasciata solamente per ragioni obiettive e verificabili e deve basarsi su uno dei motivi previsti dall'allegato I della direttiva 2001/83/CE. La conferma dell'autorizzazione è legata al riesame annuale di tali condizioni”.

Tale tipo di autorizzazione viene concessa in assenza di dati scientifici completi a supporto del rapporto beneficio/rischio che, tuttavia, non è possibile ottenere nemmeno dopo l'autorizzazione a causa delle caratteristiche specifiche della malattia in cui sono indicati, tanto che questo tipo di autorizzazione non viene generalmente convertita in un'autorizzazione standard. Tale specifica autorizzazione ha validità per 5 anni, eventualmente rinnovabile, ma il rapporto beneficio/ rischio è rivalutato annualmente dal Comitato dell'EMA¹⁰⁶.

Sia l'autorizzazione condizionata, sia l'autorizzazione in circostanze eccezionali, vengono utilizzate allo scopo di promuovere un rapido accesso al farmaco da parte dei pazienti esclusivamente per quei prodotti per i quali il Comitato ha ritenuto che il beneficio conseguente alla disponibilità immediata sul mercato superi il rischio derivante dalla parziale mancanza di dati richiesti e, venendo incontro alle esigenze terapeutiche non soddisfatte, l'approvazione in circostanze eccezionali può essere concessa solo per ragioni oggettive e verificabili e deve basarsi su un presupposto che il richiedente non sia in grado di fornire dati completi sull'efficacia e la sicurezza in normali condizioni di utilizzo.

La procedura “eccezionale” è stata seguita negli Stati Uniti, in cui, il vaccino Covid-19 di Pfizer-BioNTech è stato approvato principalmente attraverso la procedura di *Emergency Use Authorization* (EUA). Con tale autorizzazione emergenziale, la *Food and Drug Administration* (“Agenzia per gli alimenti e i medicinali”, abbreviato in FDA) si è limitata a consentire “l'uso” di prodotti medici non approvati o di usi non approvati di prodotti medici approvati in una situazione di emergenza, per diagnosticare, trattare o prevenire malattie o condizioni gravi o pericolose per la vita, quando certi criteri di legge sono stati soddisfatti, compreso il fatto che non ci sono

¹⁰⁶ Sul punto, vedi F. VILLA, C. JOMMI, A. GENAZZAN, S. ANTIGNANI, S. MONTILLA e M. MELAZZIN, *Accesso precoce al mercato: dalle approvazioni condizionate di EMA agli accordi negoziali particolari di AIFA*, in *Global & Regional Health Technology Assessment Volume 2018*: 1–10.

alternative adeguate, approvate e disponibili (cfr. Sezione 564 del *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* - FD&C Act).

Ebbene, è evidente che, la CMA, destinata ad essere convertita in un'autorizzazione definitiva, fornisce più garanzie rispetto a un'autorizzazione d'emergenza, che comporta semplicemente, a determinate condizioni, l'uso temporaneo di un vaccino o di un medicinale ancora non autorizzati. Sul punto, il sito istituzionale dell'ISS, che richiama a sua volta quello dell'EMA, si precisa che *«una autorizzazione condizionata garantisce che il vaccino approvato soddisfi i rigorosi criteri Ue di sicurezza, efficacia e qualità, e che sia prodotto e controllato in stabilimenti approvati e certificati in linea con gli standard farmaceutici compatibili con una commercializzazione su larga scala»¹⁰⁷.*

In sostanza, l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata è rilasciata prima che tutti i dati siano disponibili e consente agli sviluppatori del vaccino di presentare dati supplementari anche dopo questo tipo di autorizzazione (al contrario delle procedure classiche nell'ambito delle quali i dati scientifici vengono presentati tutti prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto del prodotto).

La giurisprudenza, intervenuta sul punto, ha affermato che tale procedura autorizzativa garantisce un quadro solido e controllato e fornisce garanzie che un'autorizzazione di emergenza potrebbe non offrire, precisando che *«il carattere condizionato dell'autorizzazione non incide sui profili di sicurezza del farmaco (...) né comporta che la stessa debba essere considerata un minus dal punto di vista del valore giuridico, ma impone unicamente al titolare di «completare gli studi in corso o a condurre nuovi studi al fine di confermare che il rapporto rischio/beneficio è favorevole»¹⁰⁸.*

¹⁰⁷ Cfr. sul sito istituzionale dell'ISS: [Sviluppo, valutazione e approvazione dei vaccini contro COVID-19 \(iss.it\)](https://www.iss.it/it/tema/tema-19).

¹⁰⁸ In merito alla sicurezza ed efficacia delle autorizzazioni condizionate, relativamente ai vaccini Covid, vedi Cons. St., sez. III, 20 ottobre 2021, n. 7045. Il Consiglio di Stato ha precisato che *«l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata non è una scorciatoia incerta e pericolosa escogitata ad hoc per fronteggiare irrazionalmente una emergenza sanitaria come quella attuale, ma una procedura di carattere generale, idonea ad essere applicata – e concretamente applicata negli anni passati, anche recenti, soprattutto in campo oncologico – anche al di fuori della situazione pandemica, a fronte di necessità contingenti (non a caso la lotta contro i tumori ne è il terreno elettivo), e costituisce una sottocategoria del procedimento inteso ad autorizzare l'immissione in commercio ordinaria perché viene rilasciata sulla base di dati che sono, sì, meno completi rispetto a quelli ordinari – cfr. 4° Considerando del Reg. CE 507/2006 – ma è appunto presidiata da particolari garanzie e condizionata*

Del resto, la CMA è uno strumento collaudato e utilizzato già diverse volte prima dell'emergenza pandemica, come attesta il report disponibile sul sito istituzionale dell'EMA, relativo ai primi dieci anni di utilizzo della procedura: nel periodo di riferimento – dal 2006 al 2016 – sono state concesse ben 30 autorizzazioni in forma condizionata, nessuna delle quali successivamente ritirata per motivi di sicurezza¹⁰⁹.

Per giungere a tale conclusione, anche in questa occasione, così come avvenuto per la controversia relativa all'uso dell'idrossoclorichina, e così come confermato anche dalla Corte costituzionale in merito alla costituzionalità dell'obbligo vaccinale, la giurisprudenza ha fatto ricorso al c.d. “metodo scientifico”, giungendo alle relative conclusioni sull'efficacia e sicurezza delle autorizzazioni condizionate, alla luce delle migliori conoscenze raggiunte in quel momento storico, quali definite dalle autorità medico-scientifiche istituzionalmente preposte.

a specifici obblighi in capo al richiedente». Sempre in relazione a tale aspetto, successivamente è intervenuta la Corte costituzionale con la sentenza 14/2023: “Viene innanzitutto attestato che i «vaccini anti COVID-19 non possono in alcun modo considerarsi sperimentali», poiché «[i] vaccini attualmente in uso nella campagna vaccinale in Italia [...] sono vaccini regolarmente immessi in commercio dopo aver completato l'iter per determinarne qualità, sicurezza ed efficacia» (così, testualmente, la nota dell'ISS sopra menzionata, pagina 2). Come attestato più dettagliatamente dall'AIFA, tali vaccini sono oggetto di autorizzazioni all'immissione in commercio condizionate (CMA), sulla base di un protocollo preesistente e già utilizzato in passato in ambito europeo per una serie di medicinali destinati a soddisfare un elevato bisogno terapeutico insoddisfatto (così la nota dell'AIFA sopra menzionata, pagina 9). Ciò posto, l'Unione europea ha quindi ritenuto che, a fronte di minacce gravi per la salute pubblica, quale è senz'altro la pandemia, la scelta tecnica di ricorrere alla CMA rappresentasse la scelta migliore al fine di garantire la tutela della salute. E ciò in quanto «questa autorizzazione certifica che la sicurezza, l'efficacia e la qualità dei medicinali autorizzati, nel caso specifico del vaccino, sono comprovate e che i benefici sono superiori ai rischi» (pagina 8 della nota dell'AIFA). Sempre secondo quanto attestato dall'AIFA, nessuna delle fasi dello sviluppo pre-clinico e clinico (test di qualità, valutazione dell'efficacia e del profilo di sicurezza) dei vaccini è stata omessa e il numero dei pazienti coinvolti negli studi clinici è lo stesso di quello relativo a vaccini sviluppati con tempistiche standard. È stato infatti possibile «affiancare temporalmente le diverse fasi di sviluppo clinico e di arruolare negli studi di fase 3 un numero molto elevato (decine di migliaia) di partecipanti» (pagina 10 della nota dell'AIFA).

¹⁰⁹ Sul punto è possibile consultare il seguente link: https://www.ema.europa.eu/documents/report/conditional-marketing-authorisation-report-ten-years-experienceeuropean-medicines-agency_en.pdf.

4. Il procedimento di autorizzazione all'immissione in commercio dei vaccini COVID-19.

Ebbene, proprio in risposta a minacce per la salute pubblica come l'attuale pandemia, l'UE ha ritenuto che il ricorso alle autorizzazioni condizionate rappresentasse la scelta migliore al fine di garantire la tutela della salute pubblica attraverso la rapida messa a disposizione i vaccini da utilizzare in situazioni di emergenza.

Così, a partire da dicembre 2020, l'Agenzia Europea per i Medicinali ha raccomandato il rilascio provvisorio di autorizzazioni all'immissione in commercio condizionate per i vaccini Covid-19 e successivamente l'AIFA, recependo le decisioni europee, ha autorizzato l'impiego di questi vaccini sul territorio nazionale.

In tale ottica, la ricerca del vaccino contro il Covid-19, divenuto durante la prima fase della pandemia una priorità assoluta per tutte le potenze mondiali, ha potuto beneficiare di ingenti risorse umane ed economiche, di procedure valutative rapide e ottimizzate (c.d. *rolling review*), della partecipazione di un elevatissimo numero di volontari “circa dieci volte superiore a quello di studi analoghi per lo sviluppo di altri vaccini”¹¹⁰.

Tutti i vaccini Covid-19 al momento disponibili in Italia sono stati, pertanto, autorizzati all'immissione in commercio con una procedura centralizzata dall'Unione Europea (UE), dopo aver ottenuto dall'Agenzia Europea per i Medicinali il parere positivo al rilascio di una autorizzazione condizionata.

Pur godendo il vaccino di una specificità normativa, che lo pone in un contesto normativo parzialmente diverso a qualsiasi medicinale¹¹¹, il procedimento per

¹¹⁰ Cfr. documento pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia in merito alla procedura autorizzativa dei vaccini Covid-19: [aifa.gov.it/documents/20142/1297852/domande_risposte_vaccini_COVID.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1297852/domande_risposte_vaccini_COVID.pdf).

¹¹¹ Sulla definizione dei medicinali e relativa regolamentazione si rinvia al terzo Capitolo.

ammettere il preparato vaccinale è il medesimo dedicato in via generale per i farmaci, nel cui novero il vaccino è classificato.

Un vaccino è un prodotto biologico, composto da elementi virali o batteriologici, che viene inoculato in un corpo sano al fine di stimolare il sistema immunitario a produrre gli anticorpi necessari a contrastare l'insorgere di determinate infezioni, sviluppando la memoria immunologica.

I vaccini c.d. "classici" consistono nell'iniettare nel corpo umano il virus attenuato o disattivato (come è avvenuto per morbillo, rosolia, parotite, varicella, febbre gialla e tubercolosi).

Accanto ai vaccini classici sono stati immessi in commercio i c.d. "vaccini di nuova generazione", i quali consistono nell'iniettare direttamente nelle cellule del corpo umano quel segmento del genoma del virus (mRNA) che contiene le istruzioni per la sintesi delle proteine di cui il virus si serve per infettare l'organismo. In questo modo sono le stesse cellule umane a generare le proteine di cui si avvale il virus, al fine di stimolare il sistema immunitario a produrre gli anticorpi che le annientano¹¹².

Le vaccinazioni sono da sempre considerate, nell'ambito della prevenzione delle malattie infettive, uno strumento dalla comprovata efficacia, costo-efficacia e sicurezza¹¹³, tanto che vengono autorizzati con lo scopo primario di "di garantire alla

¹¹² Quanto al meccanismo di funzionamento del vaccino Covid-19, AIFA ha precisato che "Il coronavirus SARS-CoV-2, responsabile della patologia ad esso associata COVID-19, utilizza una proteina (denominata 'Spike') che sporge dal suo involucro per penetrare nelle cellule umane, in cui poi si riproduce. I vaccini attualmente disponibili sono stati messi a punto per indurre una risposta immunitaria in grado di bloccare la proteina Spike e di impedire quindi al virus di infettare le cellule. Questi vaccini introducono in alcune cellule dell'organismo umano non il coronavirus SARS-CoV-2 ma l'informazione genetica necessaria per produrre, per un breve tempo, la proteina Spike. La presenza di questa proteina estranea stimolerà il sistema immunitario a reagire contro di essa producendo anticorpi che, legandosi alla proteina Spike, impediranno al virus di entrare dentro le cellule e di infettarle. La presenza della proteina Spike estranea attiverà anche i linfociti T che guidano la produzione degli anticorpi e che uccidono le cellule infettate dal virus. Alcuni di questi linfociti sopravvivono per vari mesi ('linfociti memoria') e permettono al sistema immunitario della persona immunizzata di attivare rapidamente una formidabile reazione contro una eventuale invasione di SARS-CoV-2" (cfr. [domande risposte vaccini COVID.pdf \(aifa.gov.it\)](#)).

¹¹³ In merito a tale aspetto ed in particolare sull'efficacia della vaccinazione per la prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2, la Corte costituzionale, intervenuta in merito alla costituzionalità dell'obbligo vaccinale imposto ai sanitari durante la pandemia, richiama l'istruttoria svolta dall'ISS: «[l]a vaccinazione anti-COVID-19 costituisce una misura di prevenzione fondamentale per contenere la diffusione dell'infezione da SARS-CoV-2. Numerose evidenze scientifiche internazionali hanno dimostrato l'elevata efficacia dei vaccini anti-COVID-19 disponibili ad oggi, sia nella popolazione generale sia in specifici sottogruppi di categorie a rischio, inclusi gli operatori sanitari» (pagine 2 e 3 della nota dell'ISS). Al di là della fisiologica eterogeneità delle risposte immunitarie dei singoli individui e della maggiore capacità della variante Omicron di eludere l'immunità rispetto alle varianti precedenti, viene attestato che «la protezione rimane elevata specialmente nei confronti della malattia

popolazione, indipendentemente dal luogo di residenza, dal reddito e dal livello socio-culturale, i pieni benefici derivanti dalla vaccinazione, intesa sia come strumento di protezione individuale che di prevenzione collettiva, attraverso l'equità nell'accesso a vaccini di elevata qualità, anche sotto il profilo della sicurezza, e disponibili nel tempo (prevenendo, il più possibile, situazioni di carenza), e a servizi di immunizzazione di livello eccellente”¹¹⁴.

Storicamente, l'efficacia dei vaccini è stata conclamata durante l'epidemia del vaiolo¹¹⁵, malattia contagiosa di origine virale, dichiarata eradicata nel 1980, proprio grazie alla vaccinazione che si è dimostrata efficace nel prevenire l'infezione da vaiolo nel 95% delle persone vaccinate.

La scoperta della tecnica della vaccinazione come metodo di eradicazione delle malattie infettive impedendo il contagio dei soggetti sani si deve a Edward Jenner che nel 1796 innestò nel braccio di un bambino una quantità di materiale purulento prelevato dalle ferite di una donna malata di vaiolo. Il bambino non ebbe nessun disturbo e in seguito ne fu anche dimostrata l'avvenuta immunizzazione. A questa pratica venne appunto dato il nome di “vaccinazione”.

La diffusione della vaccinazione contro il vaiolo è stata una delle più grandi innovazioni mediche di tutti i tempi ed ha consentito l'ingresso nel mercato del farmaco dei vaccini¹¹⁶.

Ed infatti, così come avvenuto durante la recente pandemia, i vaccini si sono dimostrati uno strumento di prevenzione utile non solo per il singolo (c.d. immunità del singolo), ma per tutta la comunità, preservando così la salute collettiva (c.d.

severa o peggior esito» (pagina 3 della nota dell'ISS). L'ISS chiarisce, inoltre, che «anche se l'efficacia vaccinale non è pari al 100%, ma del resto nessun vaccino ha una tale efficacia, l'elevata circolazione del virus SARS-CoV-2 rende comunque rilevante la quota di casi prevenibile» (cfr. sentenza Corte cost. 14/2023).

¹¹⁴ Cfr. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV). In Italia, il PNPV 2017-2019 con il relativo calendario vaccinale è stato approvato in Conferenza Stato-Regioni il 19 gennaio 2017.

¹¹⁵ Il virus del vaiolo (Variola) appartiene alla famiglia Orthopoxviridae. Della stessa famiglia fanno parte virus che sono in grado di infettare sia uomo che animali come il virus del vaiolo bovino (*Cowpox virus*), il virus del vaiolo della scimmia (monkeypox virus) e il virus vaccinico (*Vaccinia virus*) (cfr. per una descrizione anche storica di tale virus, vedi [Vaiolo - Istituto Superiore di Sanità \(iss.it\)](https://www.iss.it)).

¹¹⁶ In una prospettiva storica, va ricordato come alla proposta di sistematizzazione dell'intervento di vaccinazione contro il vaiolo, avanzata già da Edward Jenner, seguì sin dal 1806 l'introduzione della vaccinazione obbligatoria in alcune aree della Toscana, in particolare Lucca e Piombino, al tempo soggette al governo napoleonico. Tale misura venne quindi rapidamente adottata anche in altri paesi.

immunità di gregge¹¹⁷). Si dimostrò infatti che l'immunizzazione di un alto numero di persone contro una determinata malattia per un lungo arco di tempo impedisce al virus di trasmettersi, fino alla sua scomparsa definitiva se il solo ospite è l'uomo¹¹⁸.

In questo senso, anche in relazione ai vaccini Covid-19, l'AIFA ha precisato che i vaccini proteggono la persona vaccinata, ma se siamo in tanti a vaccinarci, potremmo ridurre la circolazione del virus e quindi proteggere anche le persone che non si vaccinano: la vaccinazione protegge chi si vaccina, ma contribuisce a proteggere anche la comunità in cui si vive.

Nonostante l'indiscusso successo, tuttavia, per lungo tempo la pratica della vaccinazione non è stata estesa ad altre malattie oltre il vaiolo. Questo perché il suo sviluppo era totalmente empirico, e solo nella seconda metà dell'800 trovò basi scientifiche, metodologiche e concettuali.

L'altra rilevante tappa nella storia delle vaccinazioni è legata al nome di Louis Pasteur che, grazie alle sue scoperte e alla sua attività di ricerca, è universalmente considerato il fondatore della moderna microbiologia ed è considerato il fondatore della moderna Microbiologia, e ad altri giganti della Medicina e dell'Immunologia di mettere a punto una vera e propria "teoria dell'immunità". Su questa base, la vaccinazione fu estesa ad altre malattie infettive, portando a sconfiggere vere e proprie piaghe sociali come poliomielite e difterite.

In via generale, il vaccino è una tipologia di farmaco finalizzata a stimolare il sistema immunitario di un organismo a produrre anticorpi, ossia molecole in grado di neutralizzare il microrganismo della malattia.

¹¹⁷ Sull'immunità di gregge come "bene pubblico", vedi JEROEN LUYTEN, PHILIPPE BEUTELS, *The Social Value of Vaccination Programs: Beyond Cost- Effectiveness*, in *Health Affairs*, vol. 35, n. 2, 2016, p. 214, secondo cui "in the most recent decades, health equity – fairness in the distribution of health within a population – has become an increasingly important social policy objective. Vaccination programs can affect equity on at least two main levels: between socioeconomic groups and between generations" (sulla *herd immunity* quale "public good" v. *idem*, p. 215). Con specifico riferimento all'ordinamento italiano, occorre richiamare in proposito una pronuncia della Corte costituzionale, secondo cui "la legge impositiva di un trattamento sanitario non è incompatibile con l'art. 32 Cost. se il trattamento sia diretto non solo a migliorare o preservare lo stato di salute di chi vi è assoggettato, ma anche a preservare lo stato di salute degli altri, giacché è proprio tale ulteriore scopo, attinente alla salute come interesse della collettività, a giustificare la compressione di quella autodeterminazione dell'uomo che inerisce al diritto di ciascuno alla salute in quanto diritto fondamentale" (Corte cost., sent. 14-22 giugno 1990, n. 307).

¹¹⁸ L'argomento è approfondito nei quaderni della salute, *Vaccinazioni: stato dell'arte, falsi miti e prospettive*. Il ruolo chiave della prevenzione http://www.quadernidellasalute.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2586_allegato.pdf.

Il meccanismo di azione dei vaccini è pertanto finalizzato a replicare a livello del sistema immunitario quanto accadrebbe spontaneamente in caso di contrazione del virus.

È noto, infatti, che una volta contratta una malattia infettiva, non ci si ammala nuovamente della stessa perché il soggetto ha sviluppato gli anticorpi alla stessa diventando immune a tale patologia.

L'immunizzazione è dovuta al fatto che, a seguito del primo contatto con l'agente infettivo, i soggetti sviluppano una resistenza nei suoi confronti che li protegge da un'infezione successiva o addirittura, nel caso di certe infezioni, che li manterrà immuni per tutta la vita.

Il processo di vaccinazione, in buona sostanza, imita la storia naturale dell'infezione senza però causare la malattia, generando anzi la cosiddetta memoria immunologica, ossia la capacità dell'organismo di riconoscere l'agente estraneo contro cui il vaccino è diretto e di reagire con una risposta immunitaria più rapida e forte di quanto avverrebbe in caso di infezione.

È evidente che per poter provocare una risposta immunitaria attraverso la simulazione degli effetti di una infezione, i vaccini devono necessariamente contenere gli agenti infettivi, o alcune loro particelle, contro cui stimolare l'immunità.

Le “sostanze attive” dei vaccini sono costituite da:

- microrganismi (batteri o virus) opportunamente inattivati o uccisi in maniera tale da stimolare il sistema immunitario senza causare la malattia;
- parti specifiche (antigeni) dei microrganismi che sono coinvolte direttamente nella risposta del sistema immunitario a quel patogeno;
- sostanze prodotte dal microrganismo stesso (tossine) e coinvolte nel meccanismo con cui quel patogeno determina la malattia, rese sicure ed efficaci attraverso il processo di produzione del vaccino.

Oltre alle componenti attive, alcuni vaccini contengono delle sostanze “adiuvanti”, cioè in grado di facilitare un'adeguata risposta del sistema immunitario con minori quantità di antigene.

Ci sono poi alcune formulazioni che prevedono sostanze conservanti e/o stabilizzanti, necessarie a mantenere inalterate le caratteristiche chimiche, fisiche e biologiche dei prodotti

Per sviluppare un vaccino è necessario un lungo ed elaborato processo scientifico che deve necessariamente partire dalla scoperta delle caratteristiche della patologia da prevenire e di come essa interagisca con l'organismo umano.

Per farlo è necessario effettuare studi sperimentali in vitro, al fine di comprendere quale sia la composizione qualitativa e quantitativa ideale di un vaccino.

Successivamente, si apre la fase della sperimentazione preclinica che include sia studi in vitro che su modelli animali al fine di selezionare la formulazione che nei modelli sperimentali è risultata più promettente: questa verrà poi avviata alla fase clinica preliminare sull'uomo.

Inizia poi la “vera e propria” sperimentazione clinica che si suddivide quattro fasi: le prime tre precedono il rilascio dell'AIC e la quarta avviene dopo, ossia quando il vaccino è già disponibile sul mercato, nell'ambito del quale, AIFA svolge un costante controllo definito farmacovigilanza.

Le prime tre fasi della sperimentazione clinica si sviluppano attraverso un sempre maggiore aumento della percentuale di popolazione trattata con il vaccino, nonché la definizione della posologia e dell'efficacia del vaccino o immunogenicità (la capacità di stimolare nell'uomo una risposta anticorpale specifica e sufficiente contro le componenti del vaccino) e della sicurezza o reattogenicità (il tipo e la frequenza con cui si manifestano eventuali reazioni avverse).

La verifica dell'efficacia e della sicurezza del vaccino ha luogo in particolare durante gli studi clinici di fase terza, in quanto condotti su popolazioni molto ampie di soggetti, e si tratta di studi controllati, dal momento che i soggetti trattati con il vaccino in studio sono confrontati con altrettanti soggetti trattati con un vaccino simile già autorizzato o con un trattamento inerte (placebo) nonché randomizzati, dal momento che la suddivisione dei soggetti fra l'uno e l'altro trattamento avviene in maniera casuale.

Da ultimi, gli studi di fase quarta (o studi post-autorizzativi) vengono condotti dopo la commercializzazione e sono appunto finalizzati a verificare l'efficacia e la sicurezza del vaccino nelle sue reali condizioni d'uso, di valutarne l'utilizzo in particolari sottogruppi di popolazioni e condizioni patologiche e il rapporto costo-beneficio rispetto alla malattia e/o ad altri vaccini.

Dal punto di vista regolatorio, i vaccini vengono autorizzati a livello europeo in base ai requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia e i dati scientifici vengono sottoposti a una scrupolosa valutazione tecnico-regolatoria che si conclude con un parere positivo (che porta all'approvazione) o negativo (non approvazione) sul rapporto tra i benefici e i rischi legati all'uso del vaccino nell'uomo.

L'autorizzazione all'immissione in commercio dei vaccini viene rilasciata con procedura centralizzata dall'Agenzia Europea dei medicinali ed il prezzo di quelli a somministrazione obbligatoria è rimborsato dal SSN, così come è avvenuto per i vaccini Covid-19.

Gli studi sui vaccini contro il Covid-19 sono iniziati nella primavera 2020 e in meno di un anno, precisamente a dicembre 2020, l'EMA ha raccomandato di concedere un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata a un primo vaccino a mRNA¹¹⁹, successivamente approvati anche in Italia¹²⁰ (si tratta del vaccino *Comirnaty*, di titolarità dell'azienda farmaceutica BioNTech/Pfizer).

Poco dopo sono stati autorizzati, sempre con procedura centralizzata condizionata, altri vaccini, di titolarità di altre aziende farmaceutiche. Precisamente, in data 6 gennaio 2021, l'EMA ha raccomandato la concessione di un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata per il vaccino anti COVID-19 mRNA-1273, anche questo successivamente approvato in Italia¹²¹ (si tratta del vaccino *Spikevax*, prodotto dalla ditta Moderna). Tal vaccino, sviluppato anche grazie anche al finanziamento della *Biomedical Advanced Research and Development Authority* e del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*, era stato già approvato a dicembre, con procedura di emergenza, dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense.

¹¹⁹ Il vaccino mRNA BNT162b2 (*Comirnaty*) è basato sulla tecnologia a RNA messaggero (mRNA) che, invece di inoculare l'antigene verso il quale si vuole indurre una risposta immunitaria, inocula la sequenza genetica con le istruzioni per produrre l'antigene. L'antigene prodotto viene quindi espresso nelle cellule dell'individuo vaccinato. Il vaccino *Comirnaty* contiene l'RNA messaggero che codifica la proteina *spike* di SARS-CoV-2, una proteina presente sulla superficie esterna del virus, utilizzata per entrare nelle cellule e replicarsi. Per un approfondimento, vedi <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19-vaccino-pfizer-biontech>.

¹²⁰ Il 22 dicembre 2020, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha autorizzato l'immissione in commercio del vaccino anti COVID-19 Pfizer/BioNTech *Comirnaty* in Italia per le persone di età pari o superiore a 16 anni.

¹²¹ Il 7 gennaio 2021, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha autorizzato in Italia il vaccino *Spikevax* per la prevenzione del COVID-19 nelle persone di età pari o superiore a 18 anni.

A seguito di una rigorosa valutazione dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, il 29 gennaio 2021 l’Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha raccomandato il rilascio di un’autorizzazione condizionata all’immissione in commercio del vaccino ChAdOx1-S, sviluppato da Università di Oxford e AstraZeneca, per la prevenzione del Covid-19 nelle persone di età pari o superiore a 18 anni (per tale vaccino, l’EMA ha approvato la denominazione commerciale di “*Vaxzevria*”¹²²).

L’11 marzo 2021, l’Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha autorizzato il vaccino sviluppato dall’azienda farmaceutica Janssen¹²³ (si tratta del vaccino *Jcovdendel*, di titolarità del gruppo Johnson & Johnson).

Infine, al fine di incrementare le campagne di vaccinazione negli Stati membri dell’UE durante una fase cruciale della pandemia, l’EMA ha raccomandato il rilascio di un’autorizzazione all’immissione in commercio subordinata a condizioni per il quinto vaccino Covid-19, Nuvaxovid, noto anche come NVX-CoV2373, per la prevenzione della malattia nei soggetti a partire dai 18 anni di età¹²⁴.

In relazione alla procedura autorizzativa di tutti i vaccini Covid-19 immessi in commercio, la stessa AIFA, in linea con i comunicati dell’EMA, ha precisato che “*gli studi che hanno portato alla messa a punto dei vaccini COVID-19 non hanno saltato nessuna delle fasi di verifica dell’efficacia e della sicurezza previste per lo sviluppo di un medicinale, anzi, questi studi 6 Aggiornamento del 9 maggio 2022. Verifica eventuali aggiornamenti sul sito AIFA hanno visto la partecipazione di un numero assai elevato di volontari, circa dieci volte superiore a quello di studi analoghi per lo sviluppo di altri vaccini. La rapida messa a punto e approvazione si deve alle nuove*

¹²² Rispetto ai vaccini di Pfizer/BioNTech e Moderna, entrambi a base di mRNA, sfrutta un approccio diverso per indurre la risposta immunitaria dell’organismo verso la proteina spike. In particolare, si tratta di un vaccino a vettore virale che utilizza una versione modificata dell’adenovirus dello scimpanzé, non più in grado di replicarsi, come vettore per fornire le istruzioni per sintetizzare la proteina spike di SARS-CoV-2. Una volta prodotta, la proteina può stimolare una risposta immunitaria specifica, sia anticorpale che cellulare. La tecnologia è la stessa alla base del primo vaccino approvato per Ebola alla fine del 2019.

¹²³ Il Covid-19 Vaccine Janssen è un vaccino a vettore virale composto da un vettore ricombinante basato su adenovirus umano di tipo 26 incompetente per la replicazione, opportunamente modificato per contenere il gene che codifica per la sequenza completa della proteina spike (S) del virus SARS-CoV-2 in una conformazione stabilizzata. Il coronavirus si serve della proteina *spike*, presente sulla sua superficie esterna, per penetrare all’interno delle cellule umane.

¹²⁴ Il vaccino induce il sistema immunitario (le naturali difese dell’organismo) a produrre anticorpi e globuli bianchi specializzati per contrastare il virus, allo scopo di fornire protezione contro COVID-19. Nessuno dei componenti di questo vaccino è in grado di causare l’infezione da SARS-CoV-2 o Covid-19.

tecnologie, alle ingenti risorse messe a disposizione in tempi molto rapidi e a un nuovo processo di valutazione da parte delle Agenzie regolatorie, che hanno valutato i risultati man mano che questi venivano ottenuti e non, come si faceva precedentemente, solo quando tutti gli studi erano completati”¹²⁵.

Parallelamente, al fine di promuovere la campagna vaccinale, sono intervenute le autorità comunitarie ed in particolare la Commissione europea che, in data 17 giugno 2020, ha pubblicato una specifica comunicazione “*Strategia dell'UE per i vaccini contro la COVID-19*”, nella quale è stato proposto un approccio comune per accelerare lo sviluppo, la produzione e la distribuzione di vaccini contro la malattia.

La strategia persegue i seguenti obiettivi: assicurare la qualità, la sicurezza e l'efficacia dei vaccini; garantire agli Stati membri e alla loro popolazione un accesso tempestivo al vaccino, guidando al contempo lo sforzo di solidarietà a livello globale; garantire a tutti nell'UE un accesso equo a un vaccino dal costo accessibile.

La comunicazione identifica due linee di intervento fondamentali: 1) garantire la produzione di vaccini nell'UE e, quindi, forniture sufficienti agli Stati membri, grazie ad accordi preliminari di acquisto con i produttori di vaccini e tramite lo strumento per il sostegno di emergenza; 2) adattare il quadro normativo dell'UE all'attuale situazione di emergenza, e ricorrere alla flessibilità normativa esistente per accelerare lo sviluppo, l'autorizzazione e la disponibilità dei vaccini, salvaguardando nel contempo gli standard relativi alla loro qualità, sicurezza ed efficacia.

Tale linea di intervento comprende una procedura accelerata di autorizzazione all'immissione in commercio dei vaccini, flessibilità in relazione all'etichettatura e all'imballaggio degli stessi (per quanto concerne, ad esempio, gli obblighi di traduzione) e deroghe temporanee a determinate disposizioni della normativa in materia di organismi geneticamente modificati (OGM).

In merito a quest'ultimo punto, è stato adottato il Regolamento (UE) 2020/1043¹²⁶ che prevede una deroga temporanea ad alcune norme, con riferimento a sperimentazioni cliniche inerenti a medicinali contenenti organismi geneticamente modificati o da essi costituiti.

¹²⁵ Cfr. [domande risposte vaccini COVID.pdf \(aifa.gov.it\)](#).

¹²⁶ Si tratta del Regolamento (UE) 2020/1043 del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 luglio 2020 relativo all'esecuzione di sperimentazioni cliniche con medicinali per uso umano contenenti organismi geneticamente modificati o da essi costituiti e destinati alla cura o alla prevenzione della malattia da coronavirus (Covid-19) e relativo alla fornitura di tali medicinali.

Anche il Consiglio europeo ha assunto un ruolo decisivo nella gestione della pandemia, ribadendo l'importanza dei preparativi per la tempestiva diffusione e distribuzione dei vaccini, compreso lo sviluppo di strategie nazionali di vaccinazione, per garantire che i vaccini siano resi disponibili alla popolazione dell'UE in tempo utile e in modo coordinato.

La vaccinazione deve, infatti, essere *“considerata un bene pubblico globale. L'UE continuerà a impegnarsi per contribuire alla risposta internazionale alla pandemia, anche attraverso lo strumento COVAX per garantire a tutti un accesso ai vaccini equo e a prezzi abbordabili. Il Consiglio europeo sottolinea la necessità di proseguire i lavori per accrescere la resilienza nel settore sanitario, anche portando avanti le proposte relative a un'Unione della salute e sfruttando appieno le potenzialità dei dati sanitari in Europa. Al fine di anticipare e gestire meglio possibili pandemie future, tenendo conto delle valutazioni in corso, compresa quella del regolamento sanitario internazionale, l'UE promuoverà modi per rafforzare la cooperazione internazionale, anche attraverso un eventuale trattato internazionale sulle pandemie, nel quadro dell'Organizzazione mondiale della sanità, che è al centro della cooperazione internazionale in materia sanitaria”* (cfr. Conclusioni del Consiglio Europeo 10-11 dicembre 2020).

1. Il diritto alla salute: presupposti per l'ammissibilità dell'obbligo vaccinale

Per comprendere la portata e il fondamento del “diritto a non curarsi” e valutare la legittimità dell'obbligo vaccinale imposto dal legislatore durante la pandemia, occorre prendere le mosse dall'art. 32 Cost. che già da una prima lettura consente di escludere l'ammissibilità nel nostro ordinamento di ogni ipotesi di “dovere costituzionale alla salute”, di benessere imposto o forzato o di comportamenti virtuosi, che contrasterebbero non solo con lo stesso art. 32 Cost., ma più in generale con la libertà di autodeterminazione, oltrepassando altresì i confini del principio di solidarietà di cui all'art. 2 Cost.¹²⁷.

È altresì evidente che il diritto a non curarsi conosca limiti precisi quando venga a confliggere con altri valori costituzionali, quale l'ordine o la salute pubblica, gli stessi valori che sono venuti in gioco durante la pandemia e che, pertanto, hanno reso ancora più attuale la problematica della legittimità di trattamenti sanitari imposti dal legislatore, così come è avvenuto per l'introduzione dell'obbligo vaccinale per il Covid-19, previsto prima a determinate categorie di professioni, specialmente quelle sanitarie, e poi esteso ad un'ampia cerchia di destinatari.

Ciò posto ed andando ad analizzare più in generale il quadro normativo di riferimento relativo al diritto alla salute, bisogna muovere dalla considerazione che la nostra Costituzione contempla tale diritto all'art. 32 Cost., qualificandolo espressamente come “*fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività*”. Proprio con riferimento alla tematica dell'obbligo vaccinale, rileva poi il

¹²⁷ Parte della dottrina ritiene sussistente anche un “dovere costituzionale alla salute” come principio di ordine pubblico oppure come presupposto per l'adempimento di altri doveri costituzionali tipici (di cui agli artt. 2, 4, 30, 48 e 52 Cost.), senza per questo trascolorare in un “dovere di mantenere integra la propria salute” astenendosi da qualsivoglia comportamento nocivo. È di questo avviso, C. MORTATI, *La tutela della salute nella Costituzione italiana*, ora in ID., *Raccolta di scritti*, vol. III, Giuffrè, Milano, 1972, 436-437. L'Autore, pur reputando “in via astratta” esistente un dovere alla salute accanto al corrispondente diritto, ritiene comunque che tale dovere sia in concreto insuscettibile di imposizione coattiva, e che pertanto “rimanga inibita ogni imposizione”. Reputano che per la Costituzione sia un disvalore non prendersi cura del proprio corpo, tra gli altri, G. PELAGATTI, *I trattamenti sanitari obbligatori*, CISU, Roma, 1995, 42 e, sostanzialmente, M. OLIVETTI, *Diritti fondamentali*, Giappichelli, Torino, 2020, 521 ss..

principio espresso nella medesima disposizione secondo cui *“Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana”*.

Già dalla lettura della norma emergono due aspetti principali del diritto alla salute.

Il diritto alla salute, infatti, viene qualificato come “diritto fondamentale” e viene tutelato nella duplice dimensione di *“diritto dell’individuo”* e *“interesse della collettività”*.

Questo duplice significato del diritto alla salute, valorizzato nella sua dimensione personalistica e collettiva, rende evidente il collegamento dell’art. 32 Cost. con l’art. 2 Cost., il quale afferma che la Repubblica riconosce e garantisce i diritti inviolabili dell’uomo, sia come singolo (c.d. principio personalistico), sia nelle formazioni sociali ove svolge la sua personalità (c.d. principio pluralistico), richiedendo l’adempimento dei doveri inderogabili di solidarietà politica, economica e sociale (c.d. principio solidaristico).

In tale ottica, proprio valorizzando il legame tra tali disposizioni, la giurisprudenza della Corte costituzionale ha definito il diritto alla salute come bene costituzionale primario, sia per la sua inerenza alla “persona umana”, e quindi come “diritto dell’individuo”, sia come diritto sociale che caratterizza la forma di Stato sociale designata dalla Costituzione, e che impone quindi allo Stato di intervenire per tutelare la salute collettiva, anche attraverso la previsione di obblighi vaccinali, sempre che gli stessi risultino “proporzionali” al fine perseguito.

Trattandosi di diritto intimamente connesso al valore della dignità umana, lo stesso non può non rientrare anche nella previsione dell’art. 3 Cost., secondo la quale *“Tutti i cittadini hanno pari dignità sociale e sono eguali davanti alla legge, senza distinzione di sesso, di razza, di lingua, di religione, di opinioni politiche, di condizioni personali e sociali. // È compito della Repubblica rimuovere gli ostacoli di ordine economico e sociale, che, limitando di fatto la libertà e l’eguaglianza dei cittadini, impediscono il pieno sviluppo della persona umana e l’effettiva partecipazione di tutti i lavoratori all’organizzazione politica, economica e sociale del Paese”*.

Come noto, la norma fonda il principio di eguaglianza nelle sue due articolazioni di eguaglianza formale (primo comma) ed eguaglianza sostanziale (secondo comma).

Precisamente, il principio di eguaglianza formale comporta la “*pari dignità sociale*” di tutti i cittadini, sia “davanti alla legge”, nel senso che è esclusa qualsiasi disparità di trattamento o supremazia tra i consociati, sia “nella legge”, nella misura in cui viene imposto al legislatore un obbligo di trattare in modo eguale situazioni eguali ed in modo diverso situazioni ragionevolmente diverse (c.d. controllo sulla ragionevolezza, attraverso cui, sempre alla luce dell’art. 3 Cost., la Corte costituzionale valuta l’eventuale sproporzione tra il fine perseguito ed i mezzi utilizzati dal legislatore).

Il diritto alla salute rappresenta l’unico diritto definito testualmente “fondamentale dell’individuo” dai padri costituenti¹²⁸.

E non appare affatto un particolare di limitato rilievo: lungi dal voler esclusivamente porre l’accento sul carattere “fondamentale” del diritto in esame, occorre piuttosto soffermarsi sul collegamento e sulla stretta pertinenzialità che la Costituzione sancisce tra il “fondamentale” diritto e l’appartenenza all’“individuo”.

Giova infatti evidenziare che, in modo del tutto innovativo¹²⁹, l’articolo 32 della Costituzione adotta una formulazione prevalentemente individualista del diritto in

¹²⁸ Sul diritto alla salute nella Costituzione, ANTONINI L., *Il diritto alla salute e la spesa costituzionalmente necessaria*, in http://www.federalismi.it/nv14/articolo_documento.cfm?Artid=35200; BALDUZZI R. (a cura di), *Cittadinanza, Corti e salute*, Cedam, Padova, 2007, pag. X-358; BELLAGAMBA G., CARITI G. e DEL RE A., *La tutela della salute - Trattamenti sanitari e responsabilità nella giurisprudenza costituzionale, civile, penale e amministrativa*, Giuffrè, Milano, 2004, pag. VIII-176; BIANCO G., *Persona e diritto alla salute*, Wolters-Kluwer-Cedam, Milano-Padova, 2018; CAVASINO E., *La flessibilità del diritto alla salute*, Editoriale scientifica, Napoli, 2012, pag. XIV-210; CHIEFFI L. (a cura di), *Il diritto alla salute alle soglie del terzo millennio - Profili di ordine etico, giuridico ed economico*, Giappichelli, Torino, 2003, pag. 212; CINÀ G., *Principio di autodeterminazione e tutela della salute nel diritto privato regionale*, in *Nuova giur. civ.*, 2018, 279; COCCONI M., *Il diritto alla tutela della salute*, Cedam, Padova, 1998, pag. VIII-160; CUOCOLO L., *La tutela della salute tra neoregionalismo e federalismo - Profili di diritto interno e comparato*, Giuffrè, Milano, 2005, pag. X 382; CUTTAIA F. G., *Il condizionamento finanziario del diritto sociale alla salute: fondamento e prospettive evolutive*, in <http://www.astrid-online.it/static/upload/protected/5053/505344e67467d421ddeb3dfc3e56d129.pdf>; DELL'ERBA A. e FINESCHI V., *La tutela della salute - Compatibilità economiche e garanzie sociali*, Giuffrè, Milano, 1993, pag. XIV-150; DI GIOVANNI L., *Tutela della salute e razionalizzazione della spesa pubblica secondo l'orientamento della Corte costituzionale*, in *Rass. dir. farmaceutico*, 2017, 1; GEMMA G., *Diritto a rifiutare cure ed interessi costituzionali diversi dalla salute pubblica*, in www.rivistaaic.it, 2017, fasc. 2; LUCIANI M., *Salute, I, Diritto alla salute – dir. cost.*, in *Enc. giur.*, XXVII, Roma, Istituto dell’Enciclopedia Italiana, 199; MORANA D., *La salute nella costituzione italiana - Profili sistematici*, Giuffrè, Milano, 2002, pag. IX-206; RIVERA I., *La comparazione giuridica nel concetto di «salute»: possibili scenari evolutivi alla luce della giurisprudenza costituzionale e sovranazionale*, in *Riv. it. medicina legale*, 2017, 117.

¹²⁹M. OLIVETTI, *Diritti fondamentali*, Giappichelli, Torino, 2020, 511 ss.. Secondo l’autore ad eccezione della Costituzione italiana, difatti, bisognerà attendere le carte costituzionali più moderne, emesse negli anni Settanta ed Ottanta, per un’interpretazione individualista del diritto alla salute, oltre

parola, quale autonomo fondamentale diritto individuale alla salute, oltre che “interesse alla collettività”.

Prima di allora, il diritto alla salute veniva declinato quasi esclusivamente nella sua dimensione collettiva, quale interesse non solo del singolo, ma dei consociati: a tal riprova, nella carta costituzionale viene spesso preso in considerazione quale limite ad altre libertà, assumendo dunque una connotazione negativa ed oppositiva.¹³⁰

In buona sostanza, prima dell'avvento della Costituzione e prima che tale prospettiva venisse ribaltata, il diritto alla salute era visto anzitutto come interesse e diritto della collettività, e solo in subordine in chiave individualistica.

L'innovatività della disposizione in esame assume ancor più rilevanza considerando che nel tempo il contenuto dell'art. 32 Cost. ha assunto una pluralità di significati, così come specificati dalla giurisprudenza della Corte costituzionale: si parla in tal senso di diritto all'integrità psico-fisica; diritto alle prestazioni sanitarie e alle cure gratuite per gli indigenti; diritto a non ricevere trattamenti sanitari se non quelli di carattere obbligatorio; e non da ultimo diritto a vivere in un ambiente salubre¹³¹.

Ebbene, in una prima fondamentale accezione, il diritto alla salute si configura come diritto soggettivo a non subire lesioni dell'integrità psico-fisica, la cui violazione comporta l'obbligo di risarcire il danno da parte degli autori dell'illecito (art. 2043 c.c.).

ai più recenti trattati e convenzioni internazionali (si veda, tra tutti, la Convenzione di Oviedo del 1997 sui “diritti dell'uomo e la biomedicina”).

¹³⁰ Si pensi, tra tutti, all'art. 16 Cost., recante “Libertà di circolazione e soggiorno”, che cita proprio i motivi di sanità e sicurezza quali limiti alla piena declinazione del diritto. Giova al riguardo evidenziare che, in ragione di tale disposizione, durante la pandemia della prima fase sono state diramate molteplici restrizioni alla circolazione ed al movimento all'interno dello stesso territorio nazionale.

¹³¹ Sul concetto di ambiente nella Costituzione si vedano B. CARAVITA, *Diritto dell'ambiente*, Bologna, 2005; B. CARAVITA DI TORITTO –L. CASSETTI –A. MORRONE (a cura di), *Diritto dell'ambiente*, Bologna, 2016; L. CARBONE, *Ambiente, paesaggio e beni culturali e ambientali*, in www.federalismi.it, 2004; S. CECCHETTI, *La disciplina giuridica della tutela ambientale come «diritto dell'ambiente»*, p. 31 ss., in federalismi.it, n. 25, 2006; A. CROSETTI-R. FERRARA-F. FRACCHIA-N. OLIVETTI RASON, *Diritto dell'ambiente*, Bari, 2002; F. GABRIELE-A.M. NICO (a cura di), *La tutela multilivello dell'ambiente*, Bari, 2005; S. GRASSI, *Ambiente e Costituzione*, in Riv. Quad. Dir. Ambiente, 2017; S. GRASSI-M. CECCHETTI-A. ANDRONIO (a cura di), *Ambiente e diritto*, Firenze, 1999; G. D'ALFONSO, *La tutela dell'ambiente quale «valore costituzionale primario» prima e dopo la riforma del Titolo V della Costituzione*, in F. LUCARELLI (a cura di), *Ambiente, territorio e beni culturali nella giurisprudenza costituzionale*, Napoli, 2006; P. MANTINI, *Per una nozione costituzionalmente rilevante di ambiente*, in Riv. giur. amb., 2006, 215; D. PORENA, *La protezione dell'Ambiente tra Costituzione italiana e «Costituzione globale»*, Torino, 2009.

È proprio il collegamento tra l'art. 32 Cost. e l'art. 2043 c.c. che ha permesso alla giurisprudenza costituzionale *“d'affermare che, dovendosi il diritto alla salute certamente ricomprendere tra le posizioni subiettive tutelate dalla Costituzione, non sembra dubbia la sussistenza dell'illecito, con conseguente obbligo della riparazione, in caso di violazione del diritto stesso”*¹³².

Sotto altro aspetto, la norma conferisce ai singoli il diritto ai trattamenti sanitari, inteso come diritto fondamentale a ricevere un'assistenza sanitaria effettiva mediante il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), istituito con la legge n. 833 del 1978 (*Istituzione del servizio sanitario nazionale*) e definito come quel complesso delle funzioni, delle strutture, dei servizi e delle attività destinati alla promozione, al mantenimento ed al recupero della salute fisica e psichica di tutta la popolazione senza distinzione di condizioni individuali o sociali e secondo modalità che assicurino l'eguaglianza dei cittadini nei confronti del servizio¹³³.

Precisamente, e con particolare riferimento al profilo dell'assistenza sanitaria pubblica, la tutela della salute si specifica nel diritto, basato su norme costituzionali di carattere programmatico, all'erogazione, nel contesto delle compatibilità generali non irragionevolmente valutate dal legislatore, di adeguate prestazioni di prevenzione e

¹³² Sul punto, la Corte costituzionale ha affermato che *“il principio costituzionale della integrale e non limitabile tutela risarcitoria del diritto alla salute riguarda prioritariamente ed indefettibilmente il danno biologico in sé considerato”*, ha ribadito che quest'ultimo *“va riferito alla integralità dei suoi riflessi pregiudizievoli rispetto a tutte le attività, le situazioni e i rapporti in cui la persona esplica sé stessa nella propria vita: non soltanto, quindi, con riferimento alla sfera produttiva, ma anche con riferimento alla sfera spirituale, culturale, affettiva, sociale, sportiva e ad ogni altro ambito e modo in cui il soggetto svolge la sua personalità, e cioè a tutte “le attività realizzatrici della persona umana”* (cfr. sentenze n. 356 e n. 485 del 1991).

¹³³ In particolare, il Servizio Sanitario Nazionale nell'ambito delle sue competenze persegue determinati obiettivi: *“a) il superamento degli squilibri territoriali nelle condizioni socio-sanitarie del paese; b) la sicurezza del lavoro, con la partecipazione dei lavoratori e delle loro organizzazioni, per prevenire ed eliminare condizioni pregiudizievoli alla salute e per garantire nelle fabbriche e negli altri luoghi di lavoro gli strumenti ed i servizi necessari; c) le scelte responsabili e consapevoli di procreazione e la tutela della maternità e dell'infanzia, per assicurare la riduzione dei fattori di rischio connessi con la gravidanza e con il parto, le migliori condizioni di salute per la madre e la riduzione del tasso di patologia e di mortalità perinatale ed infantile; d) la promozione della salute nell'età evolutiva, garantendo l'attuazione dei servizi medico-scolastici negli istituti di istruzione pubblica e privata di ogni ordine e grado, a partire dalla scuola materna, e favorendo con ogni mezzo l'integrazione dei soggetti handicappati; e) la tutela sanitaria delle attività sportive; f) la tutela della salute degli anziani, anche al fine di prevenire e di rimuovere le condizioni che possono concorrere alla loro emarginazione; g) la tutela della salute mentale, privilegiando il momento preventivo e inserendo i servizi psichiatrici nei servizi sanitari generali in modo da eliminare ogni forma di discriminazione e di segregazione, pur nella specificità nelle misure terapeutiche, e da favorire il recupero ed il reinserimento sociale dei disturbati psichici; h) la identificazione e la eliminazione delle cause degli inquinamenti dell'atmosfera, delle acque e del suolo”* (art. 2 legge 833/1978).

cura, dirette al mantenimento o al recupero dello stato di benessere e, quindi, di garantire a tutti i consociati il diritto ai trattamenti sanitari¹³⁴.

Successivamente all'istituzione del SSN, l'organizzazione sanitaria del nostro Paese è stata modificata dal d.lgs. n. 502/1992 (recante "*riordino della disciplina in materia sanitaria*") che ha attuato la c.d. aziendalizzazione sanitaria, a seguito della quale le unità sanitarie locali (USL) sono state trasformate in aziende sanitarie con autonomia organizzativa (ASL)¹³⁵.

La *ratio* del legislatore del 1992 è stata quella di valorizzare il ruolo e i compiti delle Regioni, diventate nel tempo lo snodo territoriale principale del Sistema Sanitario Nazionale¹³⁶. Mentre allo Stato sono, pertanto, rimaste affidate le funzioni di

¹³⁴ In particolare, l'operatività del Servizio Sanitario Nazionale è assicurata mediante: "1. *La formazione di una moderna coscienza sanitaria sulla base di un'adeguata educazione sanitaria del cittadino e delle comunità*; 2. *La prevenzione delle malattie e degli infortuni in ogni ambito di vita e di lavoro*; 3. *La diagnosi e la cura degli eventi morbosi quali che ne siano le cause, la fenomenologia e la durata*; 4. *La riabilitazione degli stati di invalidità e di inabilità somatica e psichica*; 5. *La promozione e la salvaguardia della salubrità e dell'igiene dell'ambiente naturale di vita e di lavoro*; 6. *L'igiene degli alimenti, delle bevande, dei prodotti e avanzi di origine animale per le implicazioni che attengono alla salute dell'uomo, nonché la prevenzione e la difesa sanitaria degli allevamenti animali ed il controllo della loro alimentazione integrata e medicata*; 7. *una disciplina della sperimentazione, produzione, immissione in commercio e distribuzione dei farmaci e dell'informazione scientifica sugli stessi diretta ad assicurare l'efficacia terapeutica, la non nocività e la economicità del prodotto*; 8. *La formazione professionale e permanente, nonché l'aggiornamento scientifico culturale del personale del Servizio Sanitario Nazionale*" (art. 2 legge 833/1978).

¹³⁵ Sul punto si precisa che l'organizzazione Servizio Sanitario Nazionale si articola su tre livelli, nell'ambito dei quali operano lo Stato, le Regioni e gli Enti Locali territoriali, garantendo al contempo la partecipazione dei cittadini. Il ruolo delle varie istituzioni coinvolte nel sistema sanitario è stato oggetto di una progressiva evoluzione all'esito della quale le Regioni sono diventate il punto di riferimento principale del SSN, dando vita così ad sistema sanitario di tipo decentrato, nell'ambito del quale al contempo si impone di garantire la tutela della salute uniforme su tutto il territorio, imponendo allo Stato di individuare le prestazioni considerate essenziali e, quindi, comprese nei "Livelli Essenziali di Assistenza" (i quali rientrano nei "Livelli Essenziali delle Prestazioni" di cui all'art. 117 Cost.). In particolare, mentre lo Stato deve individuare i livelli essenziali delle prestazioni sanitarie, le Regioni hanno l'onere di assicurare l'effettiva erogazione delle prestazioni ricomprese nel novero dei LEA sulla base delle esigenze del territorio di riferimento, avendo cura di predisporre tutte le misure organizzative necessarie perché l'assistenza avvenga con modalità appropriate ed efficaci. Il settore sanitario è, pertanto, retto da una pluralità di fonti regionali, nella materia "tutela salute" e statali, per quanto attiene in particolare alla determinazione dei LEA, dando vita così ad un settore normativo in cui devono coesistere scelte partecipate tra Stato, Regioni e Autonomie Locali, capaci di sostenere l'intera struttura organizzativa del sistema sanitario italiano, garantendo l'erogazione dei farmaci in tutto il territorio nazionale.

¹³⁶ L'autonomia regionale in materia di organizzazione e amministrazione del sistema sanitario, è controbilanciata anche da "potere sostitutivo nazionale" che interviene in caso di gravi inefficienze da parte delle Regioni (mancata adozione degli atti fondamentali di programmazione, gravi inadempienze rispetto ad accordi sanciti nella Conferenza Stato Regioni, quali gli attuali piani di risanamento per la Regioni con grave disavanzo), che deve comunque svolgersi nell'ambito del principio di leale collaborazione. Nel necessario rispetto del principio di leale collaborazione opera il riparto di competenze tra Stato e Regioni, non avendo il legislatore regionale il "*potere di interferire nella determinazione dei LEA, la cui articolata disciplina entra automaticamente nell'ordinamento regionale afferente alla cura della salute, né tantomeno di differire in blocco l'efficacia. Infatti, i costi, i tempi e*

programmazione nazionale, finanziamento e fissazione dei livelli essenziali delle prestazioni, alle Regioni è stata riconosciuta la funzione di regolazione e disciplina del sistema di erogazione, nonché di programmazione e controllo dei servizi, di indirizzo nei confronti degli enti erogatori e di nomina dei vertici degli stessi.

Sempre nell'ambito dell'organizzazione sanitaria, vengono assicurati altresì, i Livelli Essenziali di Assistenza (c.d. LEA)¹³⁷ definiti dal Piano Sanitario Nazionale nel rispetto dei principi della dignità della persona umana, del bisogno di salute, dell'equità nell'accesso all'assistenza, della qualità delle cure e della loro appropriatezza riguardo alle specifiche esigenze, nonché dell'economicità nell'impiego delle risorse (art. 53 legge 833/1978).

le caratteristiche qualitative delle prestazioni indicate nel decreto e nelle altre disposizioni statali che si occupano di prescrizioni indefettibili in materia sanitaria comportano nei diversi ambiti regionali – attraverso una dialettica sinergia tra Stato e Regione (sentenza n. 169 del 2017) – un coerente sviluppo in termini finanziari e di programmazione degli interventi costituzionalmente necessari” (sentenza Corte costituzionale n. 72/2020).

¹³⁷ I LEA devono essere tenuti distinti dai c.d. Livelli Essenziali delle Prestazioni di cui all'art. 117 Cost.. Si precisa sul punto che per la materia sanitaria, fin dall'art. 53 della legge 23 dicembre 1978, n. 833 (*Istituzione del servizio sanitario nazionale*), si è parlato di “livelli delle prestazioni sanitarie che devono essere, comunque, garantite a tutti i cittadini”, i quali devono essere individuati nell'ambito del piano sanitario nazionale di cui all'articolo 53 della legge cit.. Nella stessa linea, il secondo comma dell'art. 1 del d.lgs. 30 dicembre 1992, n. 502 (*Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421*), quale modificato dal d.lgs. 19 giugno 1999, n. 229 (*Norme per la razionalizzazione del Servizio sanitario nazionale, a norma dell'art.1 della legge 30 novembre 1998, n. 419*), afferma che il Servizio sanitario nazionale “assicura (.....) i livelli essenziali e uniformi di assistenza definiti dal piano sanitario nazionale nel rispetto dei principi della dignità della persona umana, del bisogno di salute, dell'equità nell'accesso all'assistenza, della qualità delle cure e della loro appropriatezza riguardo alle specifiche esigenze, nonché dell'economicità nell'impiego delle risorse”; a loro volta, i commi 6 e 7 compiono alcune specificazioni generali relativamente ai livelli di assistenza compresi od esclusi dai livelli erogati a carico del Servizio sanitario nazionale. Dopo l'entrata in vigore del nuovo Titolo V della seconda parte della Costituzione, a questa disposizione si è riferito l'emendamento apportato all'art. 6 del decreto legge 18 settembre 2001, n. 347, dalla legge di conversione 16 novembre 2001, n. 405, per potersi giungere alla definizione dei livelli essenziali di assistenza nel settore sanitario (c.d. LEA); in questa occasione, peraltro, si è anche disciplinato il procedimento di adozione dei livelli essenziali di assistenza attraverso l'attribuzione ad un apposito decreto del Presidente del Consiglio dei ministri del compito di definirli, e la previsione del coinvolgimento delle Regioni e Province autonome attraverso la previa intesa con il Governo, da conseguire in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano (cfr. Corte cost. sent. 13 marzo 2003, n. 88). Dopo un apposito accordo conseguito in sede di Conferenza permanente il 22.11.2001 fra Governo e Regioni e Province autonome, è intervenuto il d.P.C.m 29 novembre 2000, con cui sono stati definiti i primi Livelli Essenziali di Assistenza sanitaria, successivamente modificati con d.P.C.m. del 12 gennaio 2017. In tale contesto il legislatore ha, pertanto, individuato i livelli essenziali e uniformi di assistenza (“L.E.A.”) assicurati dal Servizio sanitario nazionale, per il periodo di validità del Piano sanitario nazionale, “contestualmente all'individuazione delle risorse finanziarie destinate al Servizio sanitario nazionale, nel rispetto delle compatibilità finanziarie definite per l'intero sistema di finanza pubblica nel Documento di programmazione economico finanziaria” (cfr. art. 1, c. 3, del D. Lgs. n. 502/1992).

In particolare, allo Stato spetta la potestà legislativa esclusiva in materia di Livelli Essenziali delle Prestazioni (LEP) – nell’ambito dei quali rientrano anche i Livelli Essenziali di Assistenza sanitaria¹³⁸ (LEA) – che devono essere garantiti in tutto il territorio nazionale, nonché l’individuazione dei principi fondamentali della normativa sanitaria, in relazione alla quale opera la legislazione concorrente delle Regioni in materia di “tutela della salute”.

I LEA rappresentano, quindi, “standard minimi” da assicurare in modo uniforme su tutto il territorio nazionale affinché sia evitato che, in parti del territorio nazionale, gli utenti debbano assoggettarsi ad un regime di assistenza sanitaria inferiore, per quantità e qualità, a quello ritenuto intangibile.

Il diritto alla salute, nella specie di “diritto all’assistenza sanitaria”, non si manifesta come “diritto assoluto”, avendo sul punto la giurisprudenza costituzionale da sempre precisato che il diritto ai trattamenti sanitari necessari per la tutela della salute è garantito ad ogni persona come un “diritto costituzionalmente condizionato” all’attuazione che il legislatore ne dà attraverso il bilanciamento dell’interesse tutelato da quel diritto con gli altri interessi costituzionalmente protetti.

Non si tratta, pertanto, di un diritto assoluto posto che, al di fuori della garanzia minima delle cure gratuite agli indigenti, il diritto ai trattamenti sanitari deve essere

¹³⁸ ANTONELLI V., *La garanzia dei livelli essenziali di assistenza nei primi 40 anni del SSN*, in <http://www.federalismi.it/nv14/articolo-documento.cfm?Artid=36057>; BALBONI E., *Gli standard strutturali delle istituzioni di assistenza tra livelli essenziali e principi fondamentali*, in *Giur. costit.*, 2007, 4333; BANCHERO A., *I livelli essenziali delle prestazioni nell’ambito dei servizi alla persona: dalla tutela della salute alla protezione sociale*, in *Quaderni regionali*, 2008, 461; BERGO M., *I nuovi livelli essenziali di assistenza - Al crocevia fra la tutela della salute e l’equilibrio di bilancio*, in www.rivistaaic.it, 2017, fasc. 2; COGNO R., *Una proposta di articolazione dei livelli essenziali delle prestazioni (Lep) per l’assistenza*, in *Riv. dir. fin.*, 2010, I, 330; DE GÖTZEN S., *La disciplina in materia di ticket incidente sui livelli essenziali di assistenza sanitaria - Divieto di differenziazioni in melius?*, in *Regioni*, 2012, 1227; GIGLIONI F., *La riduzione dei livelli essenziali di assistenza secondo appropriatezza da parte delle regioni*, in *Giornale dir. amm.*, 2015, 529; GIORDANO M., *Sui livelli essenziali di assistenza e la competenza delle regioni e delle province ad autonomia speciale*, in *Giust. amm.*, 2006, 307; GUIGLIA G., *I livelli essenziali delle prestazioni sociali alla luce della recente giurisprudenza costituzionale e dell’evoluzione interpretativa*, Cedam, Padova, 2007, pag. IV-140; PANZERA C., *I livelli essenziali delle prestazioni fra sussidiarietà e collaborazione*, in *Regioni*, 2010, 941; PANZERA C., *I livelli essenziali delle prestazioni secondo i giudici comuni*, in *Giur. costit.*, 2011, 3371; PESARESI E., *La «determinazione dei livelli essenziali delle prestazioni» e la materia «tutela della salute»: la proiezione indivisibile di un concetto unitario di cittadinanza nell’era del decentramento istituzionale*, in *Giur. costit.*, 2006, 1733; PILLA F. S., *Vincolo di bilancio e garanzie dei Lea (livelli essenziali di assistenza)*, in *Sanità pubbl. e privata*, 2015, fasc. 4, 29; PIRAS E., *Fondi sanitari integrativi e livelli essenziali di assistenza nella sanità pubblica*, in *Riv. dir. banc.*, 2017, vol. I; UBERTINI C., *I livelli essenziali di assistenza sanitaria e l’effettività del diritto alla salute*, in *Giornale dir. amm.*, 2006, 505.

bilanciato con il principio della regolarità dei conti pubblici e di equilibrio del bilancio, anch'esso costituzionalmente previsto nell'art. 81 Cost.¹³⁹.

La stessa giurisprudenza costituzionale ha definito il diritto alla salute come “*diritto costituzionale condizionato*”, rispetto appunto alle risorse organizzative e finanziarie effettivamente disponibili, con la precisazione che l'esito del bilanciamento non può implicare “*una degradazione della tutela primaria assicurata dalla Costituzione a una puramente legislativa*”¹⁴⁰.

La Corte ha, infatti, sempre mostrato particolare attenzione nella definizione del “contenuto minimo” dei diritti fondamentali, a partire dalla sentenza n. 307 del 1990, nella quale è stato rilevato come – tra i due differenti aspetti del diritto alla salute, quale diritto fondamentale del singolo e interesse della collettività – il contenuto minimale del diritto alla salute coincidesse, di fatto, con la tutela del bene individuale, non comprimibile, neppure per esigenze di solidarietà nei confronti della collettività¹⁴¹.

Se è questo, dunque, il nucleo incompressibile del diritto alla salute si potrebbe ritenere che oltre questa soglia un bilanciamento sia sempre possibile con altri principi costituzionali. Un orientamento ribadito, poi, dalla Consulta con l'inserimento, nel nostro sistema giuridico, del principio dell'equilibrio di bilancio, a copertura costituzionale (cfr. artt. 81 e 97 Cost.), a seguito del quale il valore della sostenibilità complessiva della spesa pubblica diviene un elemento da porre a confronto e da

¹³⁹ La norma è stata modificata dalla Legge Cost. 20 aprile 2012 n. 1 (recante, “*Introduzione del principio del pareggio di bilancio nella Carta costituzionale*”).

¹⁴⁰ In questi termini, tra le tante, cfr. la sentenza n. 445 del 1990.

¹⁴¹ La Corte costituzionale ha ritenuto che, se le esigenze economiche “*nel bilanciamento dei valori costituzionali operato dal legislatore, avessero un peso assolutamente preponderante, tale da comprimere il nucleo essenziale del diritto alla salute connesso all'inviolabile dignità della persona umana, ci si troverebbe di fronte a un esercizio macroscopicamente irragionevole della discrezionalità legislativa*” (cfr. Corte cost., sentt. nn. 304/1994, 309/1999, 509/2000, 252/2001, 432/2005, 354/2008, 299 e 269/2010, 61/2011).

controbilanciare ad altri interessi rilevanti in sede costituzionale¹⁴², ivi compreso quello collettivo alla salute dei cittadini¹⁴³.

2. Il diritto a non curarsi: presupposti e limiti

Si è parlato finora del diritto alla salute inteso quale diritto a non subire lesione alla propria sfera di integrità psico-fisica, nonché diritto a ricevere un'assistenza sanitaria effettiva mediante il Servizio Sanitario Nazionale.

Come anticipato, la Costituzione contempla altresì un “diritto a non curarsi”, espressamente statuendo che “nessuno può essere obbligato ad un determinato

¹⁴² Sul vincolo di bilancio in ambito sanitario, ANDREONI A., *Diritti sociali fondamentali ed equilibrio di bilancio*, in Riv. giur. lav., 2017, II, 207; ANTONINI L., *La Corte costituzionale a difesa dell'autonomia finanziaria: il bilancio è un bene pubblico e l'equilibrio di bilancio non si persegue con tecnicismi contabili espropriativi*, in www.rivistaaic.it, 2018, fasc. 1; ANZON DEMMIG A., *Una sentenza sorprendente - Alterne vicende del principio dell'equilibrio di bilancio nella giurisprudenza costituzionale sulle prestazioni a carico del pubblico erario*, in Giur. costit., 2015, 551; BERGO M., *Il diritto sociale frammentato - Principio di sussidiarietà e assistenza sociale*, Cedam, Padova, 2013, pag. 600; COLAPIETRO C., *Diritti costituzionali a prestazioni positive ed equilibrio di bilancio*, in Giur. it., 1996, I, 3; GIUPPONI T. F., *Il principio costituzionale dell'equilibrio di bilancio e la sua attuazione*, in Quaderni costituzionali, 2014, 51; MERCATI L., *L'equilibrio di bilancio tra principi contabili e norme tecniche*, in Giur. costit., 2017, 889; PALLANTE F., *Protezione dei soggetti deboli: dall'inderogabilità dei diritti all'inderogabilità dell'equilibrio di bilancio?* in Famiglia e dir., 2015, 1133; SUCCIO R., *Il principio dell'equilibrio di bilancio di cui all'art. 81 cost. e la Corte costituzionale: un primo (complesso) approccio*, in Dir. economia, 2015, 715; URBANO G., *Equilibrio di bilancio e governance sanitaria*, Cacucci, Bari, 2016, pag. 328; URBANO G., *La «resilienza» dei diritti fondamentali: riflessioni a cinque anni dalla costituzionalizzazione del principio dell'equilibrio di bilancio*, in Dir. e processo amm., 2017, 2023.

¹⁴³ Anche l'istituzione della Agenzia Italiana del farmaco prevista dall'art. 48 del Decreto-legge n. 269 del 2003, convertito con la Legge n. 326 del 2003, dimostra l'esigenza avvertita dal legislatore di temperare due esigenze, da una parte garantire la tutela del diritto alla salute in modo uniforme su tutto il territorio nazionale, dall'altra l'esigenza di contenere la spesa sanitaria-farmaceutica. Ed infatti il Decreto istitutivo dell'AIFA, da una parte evidenzia che i farmaci, erogati dal Servizio Sanitario Nazionale in quanto inclusi nei livelli essenziali di assistenza, rappresentano uno strumento fondamentale per garantire la tutela del bene salute, dall'altra il Decreto-legge n. 269 del 2003, all'art. 48, fa emergere l'altra esigenza, quella di controllare la spesa farmaceutica nel rispetto dell'equilibrio del bilancio, ora costituzionalizzato nell'art. 81 Cost.. In senso parzialmente difforme si è recentemente espressa la giurisprudenza amministrativa in materia di Lista Trasparenza, precisando sul risparmio della spesa quanto segue: “non può ritenersi che tale inserimento nelle liste di trasparenza sia possibile solo in base al principio del risparmio della spesa. Seppure è vero che la crisi economica finanziaria degli ultimi anni ha indirizzato sempre più il legislatore verso scelte mirate al contenimento delle spese e all'individuazione di un sistema in grado, attraverso la standardizzazione dei costi della sanità su base nazionale, di ridurre gli sprechi del settore, è da rilevare che la giurisprudenza della Corte costituzionale ha ritenuto che i cc.dd. livelli essenziali delle prestazioni dei diritti civili e sociali, ai sensi dell'art. 117, comma 2, lett. m) della Costituzione, devono sempre essere garantiti a tutti i consociati. In sostanza, deve comunque essere garantito quel nucleo ineliminabile di prestazioni cui il legislatore non può sottrarsi e che gli individui possono continuare a pretendere” (cfr. sentenza Tar Lazio-Roma n. 11658/2023).

trattamento sanitario se non per disposizione di legge”, precisando inoltre che la legge non può in nessun caso “*violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana*” (art. 32, co. 2, Cost.).

In tale accezione, il diritto alla salute assume il significato di diritto di scelta di potersi curare o meno, nonché della scelta di quale cura preferire¹⁴⁴.

La norma in esame, dunque, corrobora e risalta la chiave individualistica pocanzi menzionata, giungendo a sancire un vero e proprio diritto a scegliere se e come curarsi, finanche stagliandosi la prospettiva di un diritto a non curarsi¹⁴⁵. In questo senso, viene valorizzato anche l’art. 13 Cost. che, pur non riguardando in modo specifico le cure sanitarie ma che, in linea più generale, tutela la libertà fisica e morale, rileva anche nel caso in cui un soggetto venga forzatamente sottoposto ad un trattamento medico che implichi la manipolazione del suo corpo o la detenzione in un luogo di cura¹⁴⁶

Difatti, come già messo in luce dalla migliore dottrina¹⁴⁷, trattandosi di un diritto di libertà, esso ben può declinarsi in accezione negativa, quale libertà di non esercizio del diritto: il diritto, appunto, di non curarsi.

¹⁴⁴ In questo senso anche la Convenzione di Oviedo all’art. 5 così stabilisce: “*Un intervento nel campo della salute non può essere effettuato se non dopo che la persona interessata abbia dato consenso libero e informato. Questa persona riceve innanzitutto una informazione adeguata sullo scopo e sulla natura dell’intervento e sulle sue conseguenze e i suoi rischi. La persona interessata può, in qualsiasi momento, liberamente ritirare il proprio consenso*”.

¹⁴⁵ Diversi Autori ritengono non condivisibile l’affermazione della sussistenza di un “diritto di ammalarsi e, comunque, di lasciarsi morire”: F. MANTOVANI, *I trapianti e la sperimentazione umana nel diritto italiano e straniero*, Cedam, Padova, 1974, 211; F. GIARDINA, *Vita* (dir. civ.), in Enc. giur. Treccani, vol. XXXVII, 1994, 2; G. PELAGATTI, *I trattamenti sanitari obbligatori*, cit., 43; A. RUGGERI, *Dignità versus vita?* cit., 11 ss..

¹⁴⁶ Sul punto vedi A. SIMONCINI-E. LONGO, Art. 32, in R. BIFULCO-A. CELOTTO-M. OLIVETTI (a cura di), *Commentario alla Costituzione*, vol. I, Utet, Torino, 2006, 667-668. In tale materia, la legge n. 833 del 1978 prevede che i trattamenti sanitari obbligatori (TSO) siano disposti con provvedimento del Sindaco (del Comune di residenza o del Comune dove la persona momentaneamente si trova), quale autorità sanitaria, su richiesta avanzata da qualsiasi medico e convalidata da un medico della struttura pubblica (generalmente l’Ufficiale sanitario). Tuttavia, entro le 48 ore successive, il Sindaco deve comunicare al giudice tutelare del locale tribunale il provvedimento di TSO affinché il giudice, assunte le necessarie informazioni, lo convalidi entro le 48 ore successive. In mancanza, il provvedimento di TSO decade. Inoltre, chi è sottoposto a trattamento sanitario obbligatorio e chiunque altro vi abbia interesse possono proporre ricorso al tribunale contro il provvedimento convalidato dal giudice tutelare.

¹⁴⁷ Sui profili costituzionali del diritto alla salute, vedi B. Pezzini, *Il diritto alla salute: profili costituzionali*, in *Dir. Soc.*, 1983, 25; LUCIANI, *Salute, Il Diritto alla salute*, dir. Cost., in Enc. Giur., XXVII, Roma, 1991, 5; A. BALDASSARRE, *Diritti sociali*, in Enc. Giur., XI, Roma, 1989, 25 ss, e da A. Pace, *Problematica delle libertà costituzionali*, p.te generale, III ed. agg. Modif. Padova 2003, 83; R. BALDUZZI, *Salute* (diritto alla), in S. CASSESE (dir.), *Dizionari di diritto pubblico*, VI, Milano, 2006; A. SIMONCINI – E. LONGO E., Art. 32, in R. BIFULCO, A. CELOTTO, M. OLIVETTI (a cura di), *Commentario alla Costituzione*, I, Torino, 2006, 655 ss., R. BALDUZZI, D. SERVETTI, *La garanzia costituzionale del diritto alla salute e la sua attuazione nel servizio sanitario nazionale*, in R. BALDUZZI G. CARPANI (a cura di) *Manuale di diritto sanitario*, Bologna, 2013.

Aver aperto ad una siffatta interpretazione ha condotto a considerazioni e pragmatiche situazioni tutt'altro che secondarie: scegliere di non curarsi, ad esempio, può comportare il rifiuto o l'interruzione di una terapia anche vitale, in relazione al quale il diritto di piena ed esaustiva informazione, in merito alla scelta adottata, appare fondamentale corollario. Di tutte queste istanze, la legge n. 217 del 2019, recante "*Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento*"¹⁴⁸, ha tentato di dare parziale disciplina¹⁴⁹.

La legge si autodichiara finalizzata alla tutela del diritto alla vita, alla salute, alla dignità e all'autodeterminazione della persona, nel rispetto dei principi di cui agli artt. 2, 13 e 32 Cost. e degli artt. 1, 2 e 3 della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea (art. 1, comma 1).

La disciplina da essa recata, recepisce e sviluppa, nella sostanza, le conclusioni alle quali era già pervenuta all'epoca la giurisprudenza ordinaria ed internazionale¹⁵⁰,

¹⁴⁸ La legge n. 219 del 22 dicembre 2017, entrata in vigore il 31 gennaio 2018, è stata adottata dal parlamento dopo anni di acceso dibattito, in cui l'inerzia del legislatore aveva lasciato al giudice il difficile compito di trovare una possibile soluzione al problema del "fine vita", alla luce dei principi enunciati negli articoli 2, 13 e 32 della costituzione, anni in cui alcune vicende giudiziarie di ampia risonanza, quali i casi Welby e Englaro, avevano sempre più sensibilizzato le coscienze e l'opinione pubblica. La legge, figlia di un lungo iter parlamentare, fornisce una disciplina organica a principi in larga misura entrati da tempo nel bagaglio culturale di giudici e operatori sanitari, oltre che già riconosciuti in diverse disposizioni di legge e trattati internazionali, ratificati dall'Italia, che hanno spianato la strada alla sua approvazione. La legge può essere scissa in due parti: la prima concernente lo statuto sul consenso informato in materia sanitaria e la seconda dedicata al biotestamento. L'autodeterminazione della persona si eleva a motivo conduttore dell'intero provvedimento normativo. Ne discende che il consenso informato sottende anche il diritto di rifiutare la terapia e, ove in corso, d'interromperla deliberatamente. La libertà di cui gode il paziente è assoluta: il rifiuto alle cure non è sindacabile e vale a prescindere dalle motivazioni etico-religiose che lo innervano. Al fine di assicurare effettività alla libertà in parola occorre che il paziente sia stato specificamente informato in merito alla natura dell'intervento o del trattamento suggerito o imposto dalle circostanze. L'art. 1, co. 3 della legge riconosce all'interessato il diritto di rinunciare all'informazione oppure di designare la persona legittimata a riceverle e ad esprimere il consenso in luogo del paziente-incaricante. Il consenso deve essere inserito nella cartella clinica e nel fascicolo sanitario elettronico. In caso d'incapacità legale il consenso al trattamento sanitario volontario è espresso dal legale rappresentante. L'inabilitato conserva il potere decisionale; se invece vi è un amministratore di sostegno, la cui nomina preveda l'assistenza necessaria o la rappresentanza esclusiva in ambito sanitario, il consenso informato è espresso o rifiutato anche dall'amministratore di sostegno ovvero solo da quest'ultimo. Dalla legge si evince l'ammissibilità all'eutanasia passiva, ossia la persona capace di agire ha diritto di rifiutare il trattamento sanitario o di interromperlo, dove per trattamenti sanitari si intendono la nutrizione artificiale e l'idratazione artificiale. Il medico non può violare la volontà del paziente di ricorrere all'eutanasia passiva, ponendo così un limite all'obiezione di coscienza, viceversa riconosciuta in tema di aborto.

¹⁵⁰ L'orientamento costante assunto negli anni dalla Corte europea dei diritti dell'uomo sulle questioni inerenti alle scelte di fine vita ha tendenzialmente dato rilievo al dovere dello Stato, in conformità alle disposizioni della Convenzione europea dei diritti dell'uomo, di non privare della vita coloro che sono sottoposti alla sua autorità e di porre in essere norme deterrenti per la commissione di reati contro la persona. A parere della Corte, il diritto di cui all'art. 2 CEDU è sempre stato considerato assoluto, privo

in particolare a seguito delle note vicende Welby¹⁵¹ ed Englaro¹⁵², nonché le indicazioni della Corte costituzionale riguardo al valore costituzionale del principio

di aspetti negativi e non assistito da alcun diritto di autodeterminazione. Sul punto, vedasi anche P. VALENTI, *Il diritto ad autodeterminarsi: il “fine vita” nella giurisprudenza della Corte europea dei diritti dell’uomo*, in *Dirittifondamentali.it*, fasc. 1/2022, p. 17.

¹⁵¹ Piergiorgio Welby era affetto da una gravissima distrofia muscolare degenerativa, che lo aveva costretto dal 1997 ad essere collegato ad un respiratore automatico. Dopo anni di indicibili sofferenze sia fisiche che psicologiche, Welby, pienamente cosciente della irreversibilità della sua patologia, aveva chiesto il distacco del respiratore automatico sotto sedazione. Al rifiuto del medico curante, il paziente aveva presentato al Tribunale di Roma, sezione 1 civile, un ricorso d’urgenza ai sensi degli articoli 669 ter e 700 del codice di procedura civile, ricorso dichiarato, il 16 dicembre 2006, inammissibile, con la motivazione che il diritto all’autodeterminazione, pur garantito dalla costituzione e qualificato dallo stesso giudice “grande conquista civile delle società culturalmente evolute”, era purtroppo privo di una disciplina giuridica specifica. L’ordinanza veniva impugnata dalla Procura della Repubblica di Roma, perché “affetta da una palese contraddizione” e, quindi, da un vizio logico. Nel frattempo, un medico anestesista, dott. Mario Riccio, si dichiarava disponibile ad accogliere la richiesta del malato e, dopo averne accertato lo stato di consapevolezza e avere avuto conferma dell’attualità della decisione, procedeva alla sedazione profonda e al distacco del respiratore, il che determinava nell’arco di mezz’ora la morte di Piergiorgio Welby il 20 dicembre 2006. Il dottor Riccio subiva così due procedimenti, l’uno disciplinare davanti all’Ordine dei medici di Cremona, conclusosi con l’archiviazione, l’altro penale davanti alla Procura della Repubblica di Roma. Quivi il giudice per le indagini preliminari rigettava la richiesta di archiviazione avanzata dal pubblico ministero e rinviava a giudizio il medico per il reato di cui all’articolo 579 c.p. (omicidio del consenziente). Il procedimento si concludeva con la sentenza del 1° luglio 2007, n. 2049, di “non luogo a procedere”, stante il diritto all’autodeterminazione sancito dal secondo comma dell’art.32 della costituzione, nonché dall’articolo 5 della convenzione di Oviedo del 4 aprile 1997 sui diritti dell’uomo e la biomedicina, diritto qualificato dal giudice, alla luce dell’interpretazione della giurisprudenza costituzionale e di quella di legittimità, come “un diritto soggettivo ... già perfetto” alla nascita, “non necessitando di alcuna disposizione attuativa”. Onde la sussistenza, a favore dell’imputato, dell’esimente di cui all’articolo 51 c.p. (adempimento di un dovere). Il diritto al rifiuto dei trattamenti, secondo il GUP, rientra tra i diritti inviolabili della persona, di cui all’art. 2 Cost., e si collega strettamente al principio di libertà di autodeterminarsi riconosciuto all’individuo dall’articolo 13 della nostra Carta fondamentale e confermato anche a livello internazionale nella Convenzione di Oviedo sui diritti dell’uomo e sulla biomedicina (ratificata nel nostro diritto interno dalla legge 145/01). Sul medico incombe, in ragione della professione esercitata e dei diritti e dei doveri scaturenti dal rapporto terapeutico instauratosi con il paziente, il dovere giuridico di consentirne l’esercizio del rifiuto della terapia, con la conseguenza che, se il sanitario - osserva il giudice del Tribunale di Roma. Sul caso Welby, amplius, v. A. MASSARO, *Questioni di fine vita e diritto penale*, Giappichelli, Torino, 2020, 17 ss.; M.R. DONNARUMMA, *Il suicidio medicalmente assistito. Una scelta responsabile della Corte costituzionale di fronte all’immobilismo del parlamento*, in *Giurisprudenza penale web*, 2020, 1.

¹⁵² L’altra nota vicenda in materia riguarda Eluana Englaro, vittima, il 19 gennaio 1992, a ventuno anni, di un incidente stradale, con conseguente trauma cranico-encefalico e uno stato vegetativo permanente. Nel 1999 il padre, Bepino Englaro, nominato suo tutore con sentenza del Tribunale di Lecco del 19 dicembre 1996, inizia la battaglia legale per porre fine al calvario della figlia, battaglia destinata a protrarsi fino al 2008 in un drammatico confronto giudiziario tra due interpretazioni: prevalenza del valore della vita o salvaguardia della dignità della persona. Il Tribunale di Lecco respinge più volte (decreti del 2 marzo 1999, del 20 luglio 2002, del 2 febbraio 2006), in nome del principio di indisponibilità del diritto alla vita, l’istanza del padre per l’autorizzazione ad interrompere l’alimentazione artificiale della figlia, mentre la Corte d’appello di Milano rigetta nel merito i ricorsi, invocando il dibattito ancora aperto sulla qualificazione scientifica dell’alimentazione e idratazione artificiali (decisione del 31 dicembre 1999), la mancanza di una disciplina legislativa (decisione del 10 dicembre 2003) e infine (decisione del 16 dicembre 2006) invocando la priorità da darsi al diritto alla vita in presenza di una persona incapace. Contro quest’ultima decisione del 2006 e per il suo annullamento l’Englaro ricorre, il 3 marzo 2007, alla Corte di cassazione, cui si aggiunge il ricorso in via incidentale del curatore speciale, nominato ai sensi dell’articolo 78 del c.p.c. I due ricorsi, il

del consenso informato del paziente al trattamento sanitario proposto dal medico: principio qualificabile come “vero e proprio diritto della persona”, che trova fondamento nei principi espressi nell’art. 2 della Costituzione¹⁵³.

In quest’ottica, la citata legge n. 219 del 2017 riconosce ad ogni persona capace di agire il diritto di rifiutare o interrompere qualsiasi trattamento sanitario, ancorché necessario alla propria sopravvivenza, comprendendo espressamente nella relativa nozione anche i trattamenti di idratazione e nutrizione artificiale (art. 1, comma 5).

In ogni caso, il medico “è tenuto a rispettare la volontà espressa dal paziente di rifiutare il trattamento sanitario o di rinunciare al medesimo”, rimanendo, “in conseguenza di ciò, [...] esente da responsabilità civile o penale” (art. 1, comma 6).

La legislazione non consente invece al medico di determinare la morte. Il divieto assoluto al suicidio finisce per limitare la libertà d’autodeterminazione del malato nella

principale e l’incidentale, vengono riuniti dalla Corte di cassazione, che il giudice così riassume: a) se la terapia praticata (alimentazione artificiale mediante sondino nasogastrico) integri una forma di accanimento terapeutico; b) se la terapia possa essere interrotta su richiesta del tutore, in base alle opinioni a suo tempo espresse dalla paziente e ai di lei convincimenti circa il significato della dignità umana. La Corte di Cassazione – escluso che l’idratazione e l’alimentazione artificiali con sondino nasogastrico costituiscano, in sé, oggettivamente una forma di accanimento terapeutico, pur essendo indubbiamente un trattamento sanitario – ha deciso che il giudice può, su istanza del tutore, autorizzarne l’interruzione in presenza di due circostanze concorrenti: a) la condizione di stato vegetativo del paziente sia apprezzata clinicamente come irreversibile, senza alcuna sia pur minima possibilità, secondo standard scientifici internazionalmente riconosciuti, di recupero della coscienza e delle capacità di percezione; b) sia univocamente accertato, sulla base di elementi tratti dal vissuto del paziente, dalla sua personalità e dai convincimenti etici, religiosi, culturali e filosofici che ne orientavano i comportamenti e le decisioni, che questi, se cosciente, non avrebbe prestato il suo consenso alla continuazione del trattamento. Ove l’uno o l’altro presupposto non sussista, deve essere negata l’autorizzazione, perché allora va data incondizionata prevalenza al diritto alla vita, indipendentemente dalla percezione, che altri possano avere, della qualità della vita stessa. A seguito di detta pronuncia, la Corte d’appello di Milano, sezione I civile, avendo constatato la presenza, nel caso di specie, delle condizioni fissate dal giudice di cassazione, ha autorizzato, con decreto del 9 luglio 2008, n. 88, l’interruzione del trattamento sanitario.

¹⁵³ Sul punto si veda recentemente Corte costituzionale 14/2023: “Il consenso informato, quale condizione per la liceità di qualsivoglia trattamento sanitario, trova fondamento nell’autodeterminazione, nelle scelte che riguardano la propria salute, intesa come libertà di disporre del proprio corpo, diritti fondamentali della persona sanciti dagli artt. 2, 13, 32 Cost. e dagli artt. 1, 2 e 3 della Carta dei diritti fondamentali dell’Unione europea. Secondo quanto disposto dall’art. 1 della legge n. 219 del 2017, «nessun trattamento sanitario può essere iniziato o proseguito se privo del consenso libero e informato della persona interessata, tranne che nei casi espressamente previsti dalla legge». Più precisamente, il consenso del paziente deve essere libero e consapevole, preceduto da informazioni complete, aggiornate e comprensibili relative a diagnosi, prognosi, benefici e rischi degli accertamenti diagnostici e dei trattamenti sanitari indicati, possibili alternative e conseguenze dell’eventuale rifiuto al trattamento sanitario e dell’accertamento diagnostico o della rinuncia ai medesimi”.

scelta delle terapie, comprese quelle finalizzate a liberarlo dalle sofferenze, imponendogli in ultima analisi un'unica modalità per congedarsi dalla vita¹⁵⁴.

Ciò che rileva ai fini dell'argomento di cui trattasi, sono piuttosto i limiti posti, anche a livello costituzionale, a tale fondamentale diritto all'autodeterminazione sanitaria, limiti che consentono di valutare la legittimità della previsione di un obbligo vaccinale.

Ed infatti, può dirsi che il diritto di non curarsi, che pure può ritenersi costituzionalmente garantito in base a quanto anzidetto, incontra proprio il limite dell'interesse e della tutela della salute collettiva: il secondo comma dell'art. 32, dunque, da fermo caposaldo dell'autodeterminazione del singolo, diventa al contempo limitazione della stessa.

¹⁵⁴ La Corte costituzionale, con sentenza 242/2019, ha dichiarato l'illegittimità costituzionale dell'art. 580 del codice penale, nella parte in cui non esclude la punibilità di chi, con le modalità previste dagli artt. 1 e 2 della legge 22 dicembre 2017, n. 219 (Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento) – ovvero, quanto ai fatti anteriori alla pubblicazione della sentenza nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica, con modalità equivalenti nei sensi di cui in motivazione –, agevola l'esecuzione del proposito di suicidio, autonomamente e liberamente formatosi, di una persona tenuta in vita da trattamenti di sostegno vitale e affetta da una patologia irreversibile, fonte di sofferenze fisiche o psicologiche che ella reputa intollerabili, ma pienamente capace di prendere decisioni libere e consapevoli, sempre che tali condizioni e le modalità di esecuzione siano state verificate da una struttura pubblica del servizio sanitario nazionale, previo parere del comitato etico territorialmente competente. Al fine di evitare possibili abusi nelle more dell'intervento legislativo e, quindi, la necessità di un controllo delle condizioni che rendono legittimo l'aiuto al suicidio, la Corte, ricordando i precedenti in materia di aborto (sentenza n. 27 del 1975) e, più di recente, in tema di procreazione medicalmente assistita (sentenze n. 96 e n. 229 del 2015), rinvia alla disposizione di cui all'articolo 1, comma 5, della legge n. 219 del 2017, disposizione che «prefigura una « procedura medicalizzata » estensibile alle situazioni che qui vengono in rilievo». La Corte puntualizza, inoltre, la necessità che la verifica delle condizioni resti affidata a strutture pubbliche del Servizio sanitario nazionale, con in più l'intervento di un organo collegiale terzo, munito delle adeguate competenze, il quale possa garantire la tutela delle situazioni di particolare vulnerabilità, organo individuato, nelle more dell'intervento del legislatore, nei comitati etici territorialmente competenti. Quanto poi all'obiezione di coscienza del personale sanitario, la Corte precisa che «resta affidato ... alla coscienza del singolo medico se prestarsi, o no, a esaudire la richiesta del malato». In merito a tale pronuncia, vedi F. BERTOLINI, *Valore della libertà, valore della vita, diritto di rinunciare alle cure, diritto di morire*, in Riv. AIC, n. 4/2019, pp. 314-324; S. CANESTRARI, *Una sentenza "inevitabilmente infelice": la "riforma" dell'art. 580 c.p. da parte della Corte costituzionale*, in Riv. it. dir. proc. pen. 2019, 4, pp. 2159 ss.; C. CUPELLI, *Il parlamento decide di non decidere e la Corte costituzionale risponde a sé stessa. La sentenza n. 242 del 2019 e il caso Cappato*, in Sist. pen., n. 12/2019, pp. 33-55; M. D'AMICO, *Il "fine vita" davanti alla Corte costituzionale fra profili processuali, principi penali e dilemmi etici (Considerazioni a margine della sent. n. 242 del 2019)*, in Oss. AIC, n. 1/2020; M. DONINI, *Libera nos a malo. I diritti di disporre della propria vita per la neutralizzazione del male. Note a margine delle "procedure legittimanti l'aiuto a morire imposte da Corte cost. n. 242/2019*, in Sist. pen., 2020; F. GIUNTA, *L'insostenibile sofferenza del vivere. Le motivazioni della Corte costituzionale in materia di suicidio medicalmente assistito (sent. 242/2019)*, in Discrimen, 25 novembre 2019; L. RISICATO, *La consulta e il suicidio assistito. L'autodeterminazione "timida" fuga lo spettro delle chine scivolose*, in Leg. pen., 16 marzo 2020; A. RUGGERI, *Rimosso senza indugio il limite della discrezionalità del legislatore, la Consulta dà alla luce la preannunciata regolazione del suicidio assistito (a prima lettura di Corte cost. n. 242 del 2019)*, in Giustizia insieme, 27 novembre 2019.

Dispone invero il legislatore costituzionale che, in forza di disposizione di legge, può limitarsi la scelta del singolo di non sottoporsi a trattamenti sanitari, pur dovendo rispettare la dignità della persona umana. Rileva in tal senso la disposizione del codice civile che all'art. 5 vieta gli atti di disposizione del proprio corpo *“quando cagionino una diminuzione permanente della integrità fisica, o quando siano altrimenti contrari alla legge, all'ordine pubblico o al buon costume”*.

I limiti alla autodeterminazione sanitaria più rilevanti sono però quelli relativi dall'imposizione di un “determinato” trattamento sanitario obbligatorio, ovvero di procedure sanitarie a cui, per espressa, può essere sottoposto un individuo a prescindere dalla sua volontà, qualora ciò sia espressamente previsto dal legislatore.

La Costituzione ha, pertanto, introdotto una riserva di legge relativa¹⁵⁵, ma rinforzata per contenuto, stante il necessario «rispetto della persona umana» prescritto dall'ultimo periodo dell'art. 32, secondo comma, Cost..

¹⁵⁵ La tematica della riserva di legge in relazione all'introduzione di un trattamento sanitario obbligatorio, è stato recentemente affrontata dalla Corte costituzionale con la sentenza. 25 del 2023 (redattore Nicolò Zanon), con il quale è stato definito il grado di precisione richiesto al legislatore nella parte in cui la Costituzione contempla la possibilità di prevedere un trattamento sanitario “determinato”, nella specifica ipotesi di obbligo vaccinale. Pronunciandosi su una questione sollevata dal Giudice dell'udienza preliminare presso il Tribunale militare di Napoli, in un caso riguardante l'obbligo vaccinale per i militari da impiegare in particolari condizioni operative in Italia o all'estero, la Corte ha perciò dichiarato costituzionalmente illegittimo l'articolo 206-bis del codice dell'ordinamento militare, nella parte in cui autorizza la sanità militare a imporre a tale personale “profilassi vaccinali” non previamente individuate in via legislativa, bensì rimesse a fonti secondarie ovvero ad atti amministrativi. ciò significa che, afferma la Corte, *“Fino a quando il legislatore non avrà provveduto al compito di fornire determinatezza al trattamento sanitario imposto nei termini qui indicati, resta dunque inteso – si legge nella sentenza - che, all'esito della presente pronuncia, il comma 1 dell'art. 206-bis cod. ordinamento militare non può fondare un obbligo vaccinale per il militare”*. Sempre in relazione a tale aspetto, Il Tribunale di Padova, in funzione di giudice del lavoro, con l'ordinanza on ordinanza del 14 luglio 2022, ha sollevato, in riferimento agli artt. 23 e 32 Cost., questione di legittimità costituzionale dell'art. 4, commi 1 e 5, del d.l. n. 44 del 2021, come convertito e sostituito, nel testo risultante a seguito del d.l. n. 24 del 2022, come convertito, nella parte in cui attribuisce a circolare del Ministero della salute l'onere *«di dettare la disciplina delle indicazioni e dei termini per la vaccinazione cui devono sottoporsi gli esercenti le professioni sanitarie e gli operatori di interesse sanitario, sia in generale sia in caso di intervenuta guarigione dal virus, senza predeterminare la disciplina delegata alla circolare in modo tale che il relativo potere sia delimitato e circoscritto a parametri legislativamente stabiliti, e senza contenere alcuna precisazione, anche non dettagliata, dei contenuti e modi dell'azione amministrativa limitativa del diritto alla salute delle persone»*. In tale circostanza, la Corte, ha ritenuto non fondata la questione di legittimità costituzionale, avendo il legislatore sufficientemente determinato il contenuto e i presupposti del trattamento sanitario imposto: *“Nel caso di specie, l'obbligo per gli esercenti le professioni sanitarie e gli operatori di interesse sanitario di sottoporsi alla vaccinazione per la prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2 era imposto dalla legge (art. 4, comma 1, del d.l. n. 44 del 2021, come convertito e sostituito), in attuazione di un non irragionevole bilanciamento tra le due confliggenti dimensioni, individuale e collettiva, della salute (sentenza n. 14 del 2023), così come era ancora la legge a individuare quando gli operatori sanitari erano esenti dall'obbligo vaccinale e a prescrivere la procedura da seguire per accertarne l'adempimento (art. 4, commi 2, 3 e 4, del d.l. n. 44 del 2021, come convertito e sostituito). Era sempre la fonte primaria, infine, a determinare le*

Così, mentre per i trattamenti sanitari coercibili valgono le ulteriori e più intense garanzie previste per le restrizioni alla libertà personale previste dall'art. 13 Cost., tra le quali è annoverata l'osservanza di una riserva di legge assoluta, i trattamenti sanitari obbligatori trovano nella riserva relativa di cui all'art. 32 Cost. il proprio fondamento e i propri limiti.

Proprio dal confronto tra trattamenti coercibili e obbligatori, emerge che l'art. 32, secondo comma, Cost. non pretende che legislatore introduca una disciplina in tutto compiuta, e che per taluni profili è consentito l'intervento di ulteriori atti normativi in funzione integrativa.

Allo stesso tempo, il carattere relativo di una riserva di legge non significa che quest'ultima possa ridursi ad una prescrizione normativa «in bianco», senza che risultino definiti contenuti e modi dell'azione amministrativa limitativa della sfera generale di libertà dei cittadini¹⁵⁶.

Ciò significa che, quando il legislatore intenda imporre un obbligo vaccinale la legge non può limitarsi all'indicazione generica della tipologia di trattamento richiesta, ma deve specificare anche le patologie che si intendano contrastare attraverso la profilassi vaccinale. Ed invero la precisa “determinazione” del trattamento non è scelta attribuibile a fonti di rango secondario, *“trattandosi della individuazione stessa della misura sanitaria che si intende imporre, e dunque di un contenuto normativo essenziale della disciplina”*¹⁵⁷.

conseguenze derivanti dall'inadempimento di detto obbligo, consistenti nella sospensione dall'attività lavorativa e dalla retribuzione (art. 4, commi 4 e 5, del d.l. n. 44 del 2021, come convertito e sostituito), misure che questa Corte ha ritenuto strettamente funzionali a perseguire la finalità di riduzione della circolazione del virus (sentenze n. 15 e n. 14 del 2023)”. Alla fonte sub-legislativa, nella specie alla circolare del Ministero della salute, veniva demandata unicamente l'individuazione del termine di differimento della vaccinazione per gli operatori sanitari contagiati e guariti, ovverosia dell'arco di tempo nell'ambito del quale la carica anticorpale derivante dall'avvenuto contagio rendeva non necessaria la vaccinazione. Si tratta, pertanto, di una precisazione tecnica, che ben può essere ritenuta compatibile con il principio della riserva di legge (cfr. sentenza Corte costituzionale n. 171 del 2023).

¹⁵⁶ Cfr. Corte costituzionale, sentenza n. 5 del 2021, che richiama la sentenza n. 115 del 2011.

¹⁵⁷ Cfr. Corte costituzionale, sentenza n. 25 del 2023, secondo cui *“la previsione di un obbligo di profilassi vaccinale che non specifichi per quale scopo (ovvero per prevenire l'infezione da quale malattia) la somministrazione è pretesa non può che rendere “indeterminato” il trattamento sanitario imposto, e dunque vanificato quel carattere di precisione che la stessa Assemblea costituente ha inteso imprimere nella riserva di legge ex art. 32 Cost. D'altra parte, lo stesso legislatore, quando ha voluto introdurre obblighi vaccinali – da ultimo anche con l'assoggettamento di alcune categorie professionali, compreso il personale del comparto difesa, e degli ultracinquantenni, alla vaccinazione obbligatoria contro l'infezione da COVID-19 (sentenze n. 15 e n. 14 del 2023) – lo ha fatto mediante l'individuazione del vaccino relativo alla patologia che si intende contrastare”*.

In pregressi pronunciamenti la Corte costituzionale si è ampiamente espressa in merito alla liceità di limitazioni di tal genere¹⁵⁸, dovendo necessariamente essere assicurata la salute altrui e della comunità intera. Tale circostanza può dunque richiedere la sottoposizione della persona a trattamenti sanitari obbligatori, anche nell'interesse del singolo, oltre che della collettività.

Si pensi al riguardo alla diffusione di malattie infettive ed altamente contagiose, come è stato per la pandemia da Covid-19: l'interesse della salvaguardia e tutela collettiva ben può comportare l'esigenza di accertamenti nonché di trattamenti sanitari obbligatori e coattivi, tra i quali rientrano certamente gli obblighi di vaccinazione.

Di tali aspetti problematici, e con specifico riferimento all'introduzione dell'obbligo vaccinale per il vaccino Covid-19, si è occupata anche l'Unione Europea se pur in maniera piuttosto contraddittoria: da una parte il Consiglio d'Europa, nella Risoluzione 21 gennaio 2021, n. 2361, richiamandosi a "il diritto e la libertà di ogni individuo alla propria autonomia fisica e al consenso informato", ha respinto ogni ipotesi di profilassi obbligatoria, esigendo che "nessuno a livello politico, sociale o in altra forma" eserciti pressioni perché le persone si vaccinino "se non lo scelgono autonomamente" e, quindi, che "nessuno venga discriminato se non vaccinato".

Proprio in merito al profilo dell'informazione e somministrazione dei vaccini, la predetta Risoluzione invita tutti gli Stati a effettuare una corretta campagna di informazione, soprattutto relativa alla non obbligatorietà del vaccino, alla sua sicurezza e ai possibili effetti indesiderati, in modo da assicurare una scelta consapevole e libera, senza alcuna forma di discriminazione o svantaggio per coloro che decideranno di non sottoporsi al vaccino, sottolineando che eventuali certificazioni vaccinali dovrebbero avere solo lo scopo di monitoraggio¹⁵⁹.

In una linea opposta, i giudici della Corte europea dei diritti dell'uomo, pronunciandosi sul caso *Vavříčka and Others v. the Czech Republic*, hanno affermato che non si è violato l'art. 8 della Convenzione europea approvando una legge che impone la vaccinazione come condizione essenziale per accedere alla scuola materna, in ragione del fatto che l'obbligo è ragionevole e proporzionato rispetto allo scopo,

¹⁵⁸ Cfr. Corte costituzionale, sentenza n. 258 del 1994 e sentenza n. 307 del 1990.

¹⁵⁹ Sul punto la Risoluzione precisa: "(...) *with respect to ensuring a high vaccine uptake: 7.3.1 ensure that citizens are informed that the vaccination is not mandatory and that no one is under political, social or other pressure to be vaccinated if they do not wish to do so (..)*". Per visualizzare il testo della Risoluzione: [Res. 2361 - Resolution - Adopted text \(coe.int\)](#).

legittimamente perseguito dalla norma, di proteggere il minore da malattie che possono presentare gravi rischi per la sua salute¹⁶⁰. In tale contesto la Corte ha individuato i presupposti affinché una vaccinazione obbligatoria possa considerarsi conforme ai parametri previsti dal secondo paragrafo dell'art. 8 della Convenzione: la previsione di legge; gli obiettivi di protezione della salute e dei diritti e libertà altrui; la necessità di tale opzione in una società democratica. L'obiettivo della legislazione, precisa la Corte EDU, deve essere quello di proteggere dalle malattie che possono rappresentare un grave rischio per la salute. Ciò si riferisce sia a coloro che ricevono le vaccinazioni in questione, sia a coloro che non possono essere vaccinati e si trovano, quindi, in uno stato di vulnerabilità, contando sul raggiungimento di un alto livello di vaccinazione all'interno della società in generale per la protezione contro le malattie contagiose in questione.

Ed invero, è compito e responsabilità di ciascuna autorità nazionale valutare il giusto equilibrio tra interesse pubblico e interferenza nella vita privata degli individui, adottando i mezzi più idonei al raggiungimento di tale equilibrio. Quanto alla funzione della vaccinazione, la Corte valorizza l'importanza vitale di questo mezzo di protezione delle popolazioni contro malattie che possono avere gravi effetti sulla salute individuale e che, in caso di focolai gravi, possono causare danni all'intera collettività. E' pacifico, secondo la Corte, che in rari casi la vaccinazione può rivelarsi dannosa per il singolo individuo, provocando un danno grave e duraturo alla sua salute. In considerazione di rischi molto rari ma, indubbiamente, gravi per la salute di un individuo, è stata sottolineata l'importanza di prendere le necessarie precauzioni prima della vaccinazione, controllando in ogni singolo caso la presenza di possibili controindicazioni. Occorre, inoltre, un monitoraggio costante sulla sicurezza dei vaccini in uso da parte delle Autorità statali del farmaco, sempre nell'ottica di tutelare il diritto della salute collettiva.

Si afferma così apertamente che simili obblighi “*can be regarded as being 'necessary in a democratic society'*”¹⁶¹.

¹⁶⁰ Cfr. Causa n. 47621/13 e altre Court Grand Chamber 8 aprile 2021.

¹⁶¹ M.L. LO GIACCO, *Vaccini obbligatori e obiezione di coscienza dei genitori* (La decisione della Corte Europea dei Diritti dell'Uomo Vavříčka ed altri c. Repubblica Ceca, 8 aprile 2021), in Osservatorio costituzionale, 3/2021, 272 ss.; G. GOTTI, *La necessità in una società democratica degli obblighi vaccinali per i minori* (nota a margine della sentenza della Corte EDU Vavříčka e altri c.

3. Obbligo vaccinale a seguito della diffusione COVID-19 tra “obbligo” e “spinta gentile”

A seguito del propagarsi del virus da COVID-19 e dell’inizio dell’emergenza sanitaria, sancita formalmente mediante la dichiarazione di stato di emergenza¹⁶², il legislatore italiano ha adottato una serie di misure ritenute necessarie per salvaguardare l’incolumità e la sicurezza della comunità¹⁶³.

Tra tutti, occorre senz’altro menzionare l’adozione di normative volte all’introduzione di obblighi di vaccinazione nei riguardi di talune categorie di persone.

La scelta dei destinatari dell’obbligo è stata di volta in volta giustificata in ragione della professione ricoperta e della maggiore esposizione al rischio, ovvero del maggior pericolo di contagiare altri, ritenuti fragili, o ancora semplicemente per il ritenuto maggior pericolo per la propria incolumità.

Di talché, con diversi atti legislativi, il Governo ha dapprima varato con il decreto-legge n. 44/2022 l’obbligo di vaccinazione nei riguardi del personale sanitario¹⁶⁴,

Repubblica Ceca, 8 aprile 2021), ivi, 4/2021, 356 ss.; M. TOMASI, *La proporzionalità degli obblighi vaccinali nella lettura della Corte Edu*, in Quad. cost., 2021, 445 ss.

¹⁶² Con deliberazione del 31 gennaio 2020, il Consiglio dei ministri ha dichiarato lo stato di emergenza in conseguenza del rischio sanitario connesso all’insorgenza di patologie derivanti da agenti virali trasmissibili, ai sensi dell’art. 7, comma 1, lett. c), del d.lgs. n. 1 del 2018, recante il «Codice della protezione civile». Successivamente sono stati adottati numerosi decreti-legge, Decreti del Presidente del Consiglio dei ministri e ordinanze degli enti locali e del Ministero della Salute che, con l’obiettivo di tutelare la salute collettiva di cui all’art. 32 Cost., hanno previsto una diminuzione graduale e temporanea di alcune libertà costituzionali, tra cui la libertà personale, di circolazione, di iniziativa economica, di riunione e di associazione.

¹⁶³ Sia consentito il richiamo a M. PAPPONE, *I rischi di una confusione semantica ai tempi dell’emergenza Coronavirus tra Decreti legge, ordinanze, DPCM e Circolari*, in *Ius In Itinere*, 28 marzo 2020; D.AMOROSO e M.PAPPONE, *La Corte costituzionale sul rapporto tra le fonti primarie e secondarie nel contesto dell’emergenza pandemica da Covid-19*, in *Ius In Itinere*, 18 marzo 2023.

¹⁶⁴ L’articolo 4 del decreto-legge del 1° aprile 2021, n. 44- Misure urgenti per il contenimento dell’epidemia da COVID-19, in materia di vaccinazioni anti SARS-Covid, di giustizia e di concorsi pubblici (GURI n. 79, del 1° aprile 2021), convertito con modificazioni dalla legge del 28 maggio 2021, n. 76 (GURI n. 128, del 31 maggio 2021), al comma 1 prevede che: «*In considerazione della situazione di emergenza epidemiologica da SARS-Covid, fino alla completa attuazione del piano di cui all’articolo 1, comma 457, della legge 30 dicembre 2020, n. 178, e comunque non oltre il 31 dicembre 2021, al fine di tutelare la salute pubblica e mantenere adeguate condizioni di sicurezza nell’erogazione delle prestazioni di cura e assistenza, gli esercenti le professioni sanitarie e gli operatori di interesse sanitario che svolgono la loro attività nelle strutture sanitarie, sociosanitarie e socio-assistenziali, pubbliche e private, nelle farmacie, parafarmacie e negli studi professionali sono obbligati a sottoporsi a vaccinazione gratuita per la prevenzione dell’infezione da SARS-CoV-2. La vaccinazione costituisce*

successivamente ampliando al personale delle forze armate ed al personale scolastico (decreto-legge 172/2021). Inoltre, con il decreto-legge n. 1/2022, ha introdotto un innovativo obbligo vaccinale nei riguardi della popolazione ultracinquantenne.

Ebbene, come ampiamente delineato nelle premesse di tale trattazione, trattasi di misura certamente non sconosciuta nel nostro ordinamento giuridico, che già prevede obblighi di vaccinazione sin dall'età infantile¹⁶⁵.

Ed infatti, anche per evitare una differenziazione negli obblighi previsti dalle leggi regionali, il Governo intervenne con il Decreto-legge 7 giugno 2017, n. 73¹⁶⁶ con il quale si è tentato di dare una prima disciplina sistematica della materia, introducendo l'obbligatorietà per alcune vaccinazioni o nell'infanzia e nell'adolescenza con l'obiettivo di contrastare il progressivo calo delle vaccinazioni, sia obbligatorie che raccomandate, in atto dal 2013 che ha determinato una copertura vaccinale media nel nostro Paese al di sotto del 95% (questa è la soglia raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità per garantire la cosiddetta "immunità di gregge", per proteggere, cioè, indirettamente anche coloro che, per motivi di salute, non possono essere vaccinati)¹⁶⁷.

requisito essenziale per l'esercizio della professione e per lo svolgimento delle prestazioni lavorative dei soggetti obbligati. (...)». Il comma 2 del medesimo articolo 4 enuncia che «solo in caso di accertato pericolo in relazione a specifiche condizioni cliniche documentate, attestate dal medico di medicina generale, la vaccinazione di cui al comma 1 non è obbligatoria e può essere omessa o differita». Va segnalato che l'obbligo vaccinale per gli esercenti attività in ambito sanitario è stato introdotto, tra l'altro, in Francia e in Germania, nonché nel Regno Unito e negli Stati Uniti d'America. E, come meglio esposto in seguito, le Corti, anche costituzionali, di alcuni Paesi hanno ritenuto la legittimità dell'obbligo, facendo ricorso ai canoni di ragionevolezza e proporzionalità, utilizzati in modo non dissimile da come sviluppati nel nostro ordinamento.

¹⁶⁵ Sono attualmente previste diverse disposizioni normative recanti obblighi di vaccinazione, sin dall'età infantile, tra cui: legge 891/1939, vaccinazione antidifterica; legge 292/1963, recante obbligo di vaccinazione antitetanica; legge 51/1966, contro la poliomelite; legge n. 51 del 1991, contro l'epatite B. Tra tutte, però, occorre specialmente menzionare il Decreto-legge n. 73 del 2017, convertito in legge n. 119 del 2017, che, a seguito della diminuzione di vaccinazioni e della recrudescenza di talune patologie ritenute da tempo debellate, ha introdotto nuove vaccinazioni obbligatorie e, al contempo, ha introdotto disposizioni volte a limitare l'ingresso di bambini non vaccinati alle scuole di infanzia. Nello specifico, nei lavori preparatori si è evidenziato come in taluni casi si era scesi addirittura al di sotto della soglia che l'OMS riteneva necessaria per il conseguimento della c.d. "immunità di gregge".

¹⁶⁶ Il decreto-legge cit. è stato conv. in L. n. 119/2017 recante "*Disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale di malattie infettive e di controversie relative alla somministrazione di farmaci*".

¹⁶⁷ Il particolare, il c.d. Decreto vaccini prevede le seguenti vaccinazioni obbligatorie per i minori di età compresa tra zero e sedici anni e per i minori stranieri non accompagnati: anti-poliomielitica; anti-difterica; anti-tetanica; anti epatite B; anti-pertosse; anti-Haemophilus influenza tipo b; anti-morbillo; anti-rosolia; anti-parotite; anti-varicella. L'obbligatorietà per le ultime quattro (anti-morbillo, anti-rosolia, anti-parotite, anti-varicella) è soggetta a revisione ogni tre anni in base ai dati epidemiologici e delle coperture vaccinali raggiunte. Sono, inoltre, indicate ad offerta attiva e gratuita, da parte delle Regioni e Province autonome, ma senza obbligo vaccinale, le vaccinazioni: anti-meningococcica B; anti-meningococcica C; anti-pneumococcica; anti-rotavirus.

Pertanto, si è ritenuto necessario e urgente estendere e rendere effettivi gli obblighi vaccinali vigenti, anche in conformità al principio di precauzione, che prescrive di neutralizzare o minimizzare i rischi per la salute umana, anche se non del tutto accertati, garantendo in maniera omogenea sul territorio nazionale le attività dirette alla prevenzione, al contenimento e alla riduzione dei rischi per la salute pubblica.

Il legislatore ha, pertanto, individuato alcune vaccinazioni come “obbligatorie”, le quali, quindi, possono essere omesse o differite solo in caso di accertato pericolo per la salute, in relazione a specifiche condizioni cliniche documentate, attestate dal medico di medicina generale o dal pediatra di libera scelta. Mentre se ne amplia il novero per chiunque abbia meno di 16 anni, le vaccinazioni diventano gratuite grazie alla loro inclusione nei livelli essenziali di assistenza¹⁶⁸

L’obbligo è escluso in caso di avvenuta immunizzazione a seguito di malattia naturale, nonché di pericolo per la salute in relazione a specifiche condizioni cliniche, da documentare nei modi stabiliti, rispettivamente, dallo stesso art. 1 del decreto-legge cit. ai commi 2 e 3. È stato poi previsto un sistema di controlli e sanzioni volto a garantire il rispetto dell’obbligo vaccinale, anche in relazione all’accesso dei minori alle istituzioni scolastiche ed educative. mancato adempimento dell’obbligo vaccinale comporta sanzioni severe: i dirigenti scolastici devono riferire la violazione dell’obbligo all’Asl di competenza, la quale si occuperà di contattare i genitori/tutori del minore ai quali, in caso non si adeguino, sarà applicata una sanzione amministrativa¹⁶⁹.

Ebbene, in tale contesto normativo, la Regione Veneto ha promosso questione di legittimità costituzionale del decreto-legge 7 giugno 2017, n. 73, nonché dello stesso decreto-legge, come convertito, con modificazioni, dalla legge 31 luglio 2017, n. 119,

¹⁶⁸ Introdotti la prima volta con il D.P.C.M. 29 novembre 2001 (che si limitava a una loro elencazione), i LEA vengono profondamente ripensati con il D.P.C.M. 12 gennaio 2017 recante Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, affermandosi come “fonte primaria per la definizione delle attività, dei servizi e delle prestazioni garantite ai cittadini con le risorse pubbliche messe a disposizione del Servizio Sanitario Nazionale” (così la Relazione illustrativa allo schema del D.P.C.M. del Ministero della Salute).

¹⁶⁹ Quanto alle controversie in materia di riconoscimento del danno da vaccino e somministrazione di farmaci, il decreto legge cit. precisa che “*nei procedimenti relativi a controversie aventi ad oggetto domande di riconoscimento di indennizzo da vaccinazione di cui alla legge 25 febbraio 1992, n. 210, e ad ogni altra controversia volta al riconoscimento del danno da vaccinazione, nonché nei procedimenti relativi a controversie aventi ad oggetto domande di autorizzazione alla somministrazione di presunti farmaci non oggetto di sperimentazione almeno di fase 3 e da porre economicamente a carico del Servizio sanitario nazionale o di enti o strutture sanitarie pubblici, è litisconsorte necessario l’AIFA*” (art. 5-bis D.L. cit.).

con riferimento al riparto di competenze di cui all'art. 117 Cost. e l'asserita incompatibilità con l'art. 32 Cost., il quale comporta il diritto di scegliere se, quando e come curarsi e, quindi, anche il diritto di non curarsi e, per quanto qui interessa, di rifiutare la vaccinazione.

Quanto al riparto di competenze in materia di vaccinazione, afferma la Corte sul punto¹⁷⁰, la normativa in esame interseca indubbiamente una pluralità di materie, alcune delle quali anche di competenza regionale, come la tutela della salute e l'istruzione; altre ascrivibili alle competenze legislative statali ed in tal senso vengono in rilievo i principi fondamentali in materia di tutela della salute, livelli essenziali di assistenza, profilassi internazionale e norme generali sull'istruzione. Nel caso di vaccinazioni devono ritenersi prevalenti i profili ascrivibili alle competenze legislative dello Stato, così come confermato dall'evoluzione storica della normativa in materia di vaccinazioni, dalla quale emerge che, anche prima dell'impugnato decreto-legge n. 73 del 2017, la legislazione statale ha previsto norme in materia di obblighi vaccinali. A ciò si deve aggiungere che i vaccini sono stati inclusi non solo negli atti nazionali di programmazione sanitaria, ma anche nei LEA – tanto nel testo del 2001 (decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 29 novembre 2001, recante «*Definizione dei livelli essenziali di assistenza*»), quanto nel recente testo del 2017 (decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 12 gennaio 2017, recante «*Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502*»).

Alla luce di tali considerazioni, l'introduzione dell'obbligatorietà per alcune vaccinazioni rientrerebbe nei principi fondamentali in materia di «tutela della salute», attribuiti alla potestà legislativa dello Stato ai sensi dell'art. 117, terzo comma, Cost¹⁷¹.

¹⁷⁰Si tratta della nota sentenza Cartabia: Sentenza Corte costituzionale 5/2018.

¹⁷¹ Sul punto, la Sentenza Corte costituzionale 5/2018 ha chiarito «*che il diritto della persona di essere curata efficacemente, secondo i canoni della scienza e dell'arte medica, e di essere rispettata nella propria integrità fisica e psichica (sentenze n. 169 del 2017, n. 338 del 2003 e n. 282 del 2002) deve essere garantito in condizione di eguaglianza in tutto il paese, attraverso una legislazione generale dello Stato basata sugli indirizzi condivisi dalla comunità scientifica nazionale e internazionale. Tale principio vale non solo (come ritenuto nelle sentenze appena citate) per le scelte dirette a limitare o a vietare determinate terapie o trattamenti sanitari, ma anche per l'imposizione di altri. Se è vero che il «confine tra le terapie ammesse e terapie non ammesse, sulla base delle acquisizioni scientifiche e sperimentali, è determinazione che investe direttamente e necessariamente i principi fondamentali della materia» (sentenza n. 169 del 2017), a maggior ragione, e anche per ragioni di eguaglianza, deve essere riservato allo Stato – ai sensi dell'art. 117, terzo comma, Cost. – il compito di qualificare come obbligatorio un determinato trattamento sanitario, sulla base dei dati e delle conoscenze medico-scientifiche disponibili. Nella specie, poi, la profilassi per la prevenzione della diffusione delle malattie*

Sempre in merito al riparto di competenze, viene altresì in rilievo poi la materia di «profilassi internazionale» di cui all'art. 117, secondo comma, lettera q, Cost., nella misura in cui le norme in questione servono a garantire uniformità anche nell'attuazione, in ambito nazionale, di programmi elaborati in sede internazionale e sovranazionale¹⁷². Anche le disposizioni in materia di iscrizione e adempimenti scolastici (artt. 3, 3-bis, 4 e 5 del decreto legge n. 73 del 2017, come convertito dalla legge n. 119 del 2017) si configurano come «norme generali sull'istruzione» e ricadono pertanto nella potestà del legislatore statale (art. 117, secondo comma, lettera n, Cost.), essendo dirette a garantire che la frequenza scolastica avvenga in condizioni sicure per la salute di ciascun alunno, o addirittura (per quanto riguarda i servizi educativi per l'infanzia) non avvenga affatto in assenza della prescritta documentazione.

Quanto alle censure relative all'art. 32 Cost., che in questa sede maggiormente rilevano, i Giudici riconoscono innanzitutto la dipendenza in ambito sanitario del legislatore dalle risultanze della scienza¹⁷³.

infettive richiede necessariamente l'adozione di misure omogenee su tutto il territorio nazionale. Secondo i documenti delle istituzioni sanitarie nazionali e internazionali, l'obiettivo da perseguire in questi ambiti è la cosiddetta "immunità di gregge", la quale richiede una copertura vaccinale a tappeto in una determinata comunità, al fine di eliminare la malattia e di proteggere coloro che, per specifiche condizioni di salute, non possono sottoporsi al trattamento preventivo. Pertanto, in questo ambito, ragioni logiche, prima che giuridiche, rendono necessario un intervento del legislatore statale e le Regioni sono vincolate a rispettare ogni previsione contenuta nella normativa statale, incluse quelle che, sebbene a contenuto specifico e dettagliato, per la finalità perseguita si pongono in rapporto di coesistenzialità e necessaria integrazione con i principi di settore (sentenze n. 192 del 2017, n. 301 del 2013, n. 79 del 2012 e n. 108 del 2010). Ciò è vero in particolare nel caso odierno, in cui il legislatore, alla luce della situazione già descritta, ha ritenuto di impiegare l'incisivo strumento dell'obbligo, con il necessario corredo di norme strumentali e sanzionatorie, le quali a propria volta concorrono in maniera sostanziale a conformare l'obbligo stesso e a calibrare il bilanciamento tra i diversi interessi costituzionalmente rilevanti. In senso analogo, la giurisprudenza costituzionale ha qualificato come coesenziali ai principi fondamentali della materia disposizioni pur specifiche che prevedono sanzioni amministrative e regolano il procedimento volto ad irrogarle e, ancor prima, ad accertare le trasgressioni (ad esempio, nelle sentenze n. 63 del 2006 e n. 361 del 2003). Parimenti, la potestà legislativa dello Stato in materia di «tutela della salute» sorregge anche la previsione degli obblighi vaccinali nei confronti dei minori stranieri: infatti, non solo la protezione vaccinale attiene al nucleo irriducibile del diritto alla salute, che spetta a ciascun essere umano (sentenze n. 299 e n. 269 del 2010, n. 252 del 2001); ma gli obiettivi di tutela della salute (anche) pubblica perseguiti attraverso la profilassi preventiva contro le malattie infettive sarebbero frustrati se determinate categorie di persone presenti sul territorio fossero escluse dalla copertura vaccinale».

¹⁷² Sempre in materia di «profilassi internazionale», si veda la sentenza della Corte costituzionale n. 37 del 2021, con la quale la Corte ha riconosciuto che la competenza legislativa per il contenimento della pandemia spetta in esclusiva allo Stato giacché attinente alla «profilassi internazionale» ex art. 117, secondo comma, lettera q), Cost..

¹⁷³ Sul punto si vedano le sentenze Corte Cost. n. 169/ 2017, Corte cost. n. 338/2003, Corte cost. n. 282/2002.

Ogni individuo ha il diritto di essere curato efficacemente, secondo i canoni della scienza e dell'arte medica, e di essere rispettato nella propria integrità fisica e psichica in condizione di eguaglianza in tutto il paese. Per raggiungere tale obiettivo è necessario consentire al legislatore, nella sua discrezionalità, di compiere “*scelte dirette a limitare o a vietare determinate terapie o trattamenti sanitari, ma anche (...) l'imposizione di altri*”¹⁷⁴.

Fatta questa premessa, la Corte, nel valorizzare la libertà di autodeterminazione, anch'essa costituzionalmente prevista (art. 13 Cost.), ribadisce che l'art. 32 Cost. postula il necessario temperamento del diritto alla salute del singolo (anche nel suo contenuto di libertà di cura) con il coesistente e reciproco diritto degli altri e con l'interesse della collettività, nonché, nel caso di vaccinazioni obbligatorie, con l'interesse del bambino, da perseguirsi anzitutto nell'esercizio del diritto-dovere dei genitori di adottare le condotte idonee a proteggere la salute dei figli (artt. 30 e 31 Cost.), garantendo però che tale libertà non determini scelte potenzialmente pregiudizievoli per la salute del minore.

Il bilanciamento tra questa pluralità di interessi “*lascia spazio alla discrezionalità del legislatore nella scelta delle modalità attraverso le quali assicurare una prevenzione efficace dalle malattie infettive, potendo egli selezionare talora la tecnica della raccomandazione, talaltra quella dell'obbligo, nonché, nel secondo caso, calibrare variamente le misure, anche sanzionatorie, volte a garantire l'effettività dell'obbligo. Questa discrezionalità deve essere esercitata alla luce delle diverse condizioni sanitarie ed epidemiologiche, accertate dalle autorità preposte (sentenza n. 268 del 2017), e delle acquisizioni, sempre in evoluzione, della ricerca medica, che debbono guidare il legislatore nell'esercizio delle sue scelte in materia (così, la giurisprudenza costante di questa Corte sin dalla fondamentale sentenza n. 282 del 2002)*”.

¹⁷⁴ Sent. n. 5 del 2018, in cui si sottolinea altresì che “*la copertura vaccinale è strumento di prevenzione e richiede di essere messa in opera indipendentemente da una crisi epidemica in atto. Deve perciò concludersi che rientra nella discrezionalità del Governo e del Parlamento intervenire prima che si verifichino scenari di allarme*”. Sulla discrezionalità scientifica: S. PENASA, *La «ragionevolezza scientifica» delle leggi nella giurisprudenza costituzionale*, in Quad. cost., 2009, 817 ss.; ma v. anche G. GEMMA, *Giurisprudenza costituzionale e scienza medica*, in A. D'Aloia (a cura di), *Bio-tecnologie e valori costituzionali. Il contributo della giustizia costituzionale*, Giappichelli, Torino, 2005, 31 ss..

La scelta del legislatore deve essere guidata dal canone della proporzionalità, che impone allo Stato di “preservare un adeguato spazio per un rapporto con i cittadini basato sull’informazione, sul confronto e sulla persuasione”, e che, nel caso si decida per l’imposizione di un trattamento sanitario, assegna al legislatore il dovere di “calibrare variamente le misure, anche sanzionatorie”, volte a garantire la sua effettività in ragione delle “diverse condizioni sanitarie ed epidemiologiche, accertate dalle autorità preposte, e delle acquisizioni, sempre in evoluzione, della ricerca medica”. La Corte giunge a tale conclusione sottolineando che i vaccini, così come ogni farmaco, sono sottoposti ad uno specifico sistema di farmacovigilanza gestito principalmente dall’AIFA.

Anche per essi, come per gli altri medicinali, l’evoluzione della ricerca scientifica ha consentito di raggiungere un livello di sicurezza sempre più elevato, fatti salvi quei singoli casi, peraltro molto rari alla luce delle attuali conoscenze scientifiche, nei quali, anche in ragione delle condizioni di ciascun individuo, la somministrazione può determinare conseguenze negative¹⁷⁵.

¹⁷⁵ Sul punto, la Corte ha precisato che il legislatore, intervenendo in una situazione in cui lo strumento della persuasione e quindi raccomandazione dei vaccini appariva carente sul piano della efficacia, “*ha reso obbligatorie dieci vaccinazioni: meglio, ha riconfermato e rafforzato l’obbligo, mai formalmente abrogato, per le quattro vaccinazioni già previste dalle leggi dello Stato, e l’ha introdotto per altre sei vaccinazioni che già erano tutte offerte alla popolazione come raccomandate*”. È evidente che “*il vincolo giuridico si è fatto più stringente: ciò che in precedenza era raccomandato, oggi è divenuto obbligatorio. Ma nel valutare l’intensità di tale cambiamento – ai fini del giudizio sulla ragionevolezza del bilanciamento operato dal legislatore con il decreto-legge n. 73 del 2017 e della conseguente compressione dell’autonomia regionale – occorre peraltro tenere presenti due ordini di considerazioni. Il primo è che nell’orizzonte epistemico della pratica medico-sanitaria la distanza tra raccomandazione e obbligo è assai minore di quella che separa i due concetti nei rapporti giuridici. In ambito medico, raccomandare e prescrivere sono azioni percepite come egualmente doverose in vista di un determinato obiettivo (tanto che sul piano del diritto all’indennizzo le vaccinazioni raccomandate e quelle obbligatorie non subiscono differenze: si veda, da ultimo la sentenza n. 268 del 2017). In quest’ottica, occorre considerare che, anche nel regime previgente, le vaccinazioni non giuridicamente obbligatorie erano comunque proposte con l’autorevolezza propria del consiglio medico. Il secondo è che nel nuovo assetto normativo, basato, come si è detto sull’obbligatorietà (giuridica), il legislatore in sede di conversione ha ritenuto di dover preservare un adeguato spazio per un rapporto con i cittadini basato sull’informazione, sul confronto e sulla persuasione: in caso di mancata osservanza dell’obbligo vaccinale, l’art. 1 comma 4 del decreto-legge n. 73 del 2017, come convertito, prevede un procedimento volto in primo luogo a fornire ai genitori (o agli esercenti la potestà genitoriale) ulteriori informazioni sulle vaccinazioni e a sollecitarne l’effettuazione. A tale scopo, il legislatore ha inserito un apposito colloquio tra le autorità sanitarie e i genitori, istituendo un momento di incontro personale, strumento particolarmente favorevole alla comprensione reciproca, alla persuasione e all’adesione consapevole. Solo al termine di tale procedimento, e previa concessione di un adeguato termine, potranno essere inflitte le sanzioni amministrative previste, peraltro assai mitigate in seguito agli emendamenti introdotti in sede di conversione”* (cfr. sentenza Corte costituzionale n. 5 del 2018).

Sulla base di queste premesse, la scelta del legislatore statale di introdurre l'obbligatorietà per alcuni vaccini non può essere censurata sul piano della ragionevolezza per aver indebitamente e sproporzionatamente sacrificato la libera autodeterminazione individuale in vista della tutela degli altri beni costituzionali coinvolti, quali la salute individuale e collettiva e fondata sul dovere di solidarietà nel prevenire e limitare la diffusione di alcune malattie.

Già prima dell'insorgenza della pandemia e della conseguenziale introduzione dell'obbligo vaccinale, quindi, la giurisprudenza costituzionale era nel ritenere legittima, a determinate condizioni, la normativa volta all'introduzione di un obbligo vaccinale, specialmente nei casi in cui sia posto a rischio il raggiungimento della c.d. "immunità di gregge"¹⁷⁶ ovvero in ogni caso in cui venga posto in rilievo anche l'interesse alla salute collettiva.

In buona sostanza, dunque, il diritto fondamentale alla salute, posto anzitutto a presidio e nell'interesse del singolo, viene depotenziato nell'ottica strettamente individualistica a favore della collettività, e tale bilanciamento appare legittimo, agli occhi del Giudice costituzionale, laddove vengano rispettati una serie di requisiti, di seguito indicati¹⁷⁷.

Anzitutto, occorre che il trattamento sanitario imposto risulti a beneficio del singolo, volto dunque a migliorare o preservare lo stato di salute, non dovendo recare alcun tipo di danno che non sia nel limite delle tollerabili e temporanee conseguenze.

La misura sanitaria, inoltre, affinché sia legittimamente imposta, deve risultare al contempo anche a vantaggio della collettività: si pensi, come si diceva pocanzi, al necessario raggiungimento della c.d. immunità di gregge.

¹⁷⁶ Intendendosi, con tale termine, la "copertura vaccinale a tappeto in una determinata comunità, al fine di eliminare la malattia e di proteggere coloro che, per specifiche condizioni di salute, non possono sottoporsi al trattamento preventivo" (Cfr. Sentenza Corte costituzionale n. 5 del 2018).

¹⁷⁷ Cfr. Corte costituzionale, sentenza n. 258 del 1994 e sentenza n. 307 del 1990, ove vengono esplicitati e delineati profusamente i suddetti requisiti: a) "se il trattamento sia diretto non solo a migliorare o a preservare lo stato di salute di chi vi è assoggettato, ma anche a preservare lo stato di salute degli altri, giacché è proprio tale ulteriore scopo, attinente alla salute come interesse della collettività, a giustificare la compressione di quella autodeterminazione dell'uomo che inerisce al diritto di ciascuno alla salute in quanto diritto fondamentale" b) se vi sia la "previsione che esso non incida negativamente sullo stato di salute di colui che vi è assoggettato, salvo che per quelle sole conseguenze che, per la loro temporaneità e scarsa entità, appaiano normali di ogni intervento sanitario e, pertanto, tollerabili"; c) se nell'ipotesi di danno ulteriore alla salute del soggetto sottoposto al trattamento obbligatorio – ivi compresa la malattia contratta per contagio causato da vaccinazione profilattica – sia prevista comunque la corresponsione di una equa indennità in favore del danneggiato.

Infine, dispone la Consulta, è necessario che, nell'ipotesi in cui il soggetto destinatario dell'obbligo patisca un danno superiore a quanto atteso, sia erogato un'equa indennità, e ciò a prescindere dalla tutela risarcitoria. E ciò a prescindere dalla parallela tutela risarcitoria, la quale trova applicazione tutte le volte che le concrete forme di attuazione della legge impositiva del trattamento o di esecuzione materiale di esso non siano accompagnate dalle cautele o condotte secondo le modalità che lo stato delle conoscenze scientifiche e l'arte prescrivono in relazione alla sua natura.

Tale ultimo requisito è soddisfatto in ragione della vigenza della Legge n. 210 del 1992, recante “*indennizzo a favore dei soggetti danneggiati da complicanze di tipo irreversibile a causa di vaccinazioni obbligatorie, trasfusioni*”, che prevede l'erogazione di un indennizzo ove sia dimostrata la correlazione tra il danno patito e la somministrazione del vaccino¹⁷⁸.

Nello specifico, la *ratio* del legislatore è stata quella di riconoscere, proprio sulla base del dovere di solidarietà di cui all'art. 2 Cost., un' “*equa indennità*” in favore di coloro che hanno subito conseguenze negative sulla salute (*i.e.* effetti inabilitanti con danni permanenti) per essersi sottoposti a vaccinazioni obbligatorie, così sacrificando la salute individuale a quella collettiva, sempre nel presupposto che nessuna colpa fosse individuabile a carico dei sanitari o della struttura sanitaria. Analogo indennizzo è stato previsto per il danno da infezione da virus HIV conseguente a trasfusione di sangue, sempre sul presupposto che nessuna colpa sia ascrivibile ai sanitari che abbiano praticato la trasfusione.

¹⁷⁸ Testualmente, ai sensi dell'art. 1 della legge n. 210 del 25 febbraio 1992 si stabilisce che “*Chiunque abbia riportato, a causa di vaccinazioni obbligatorie per legge o per ordinanza di una autorità sanitaria italiana, lesioni o infermità, dalle quali sia derivata una menomazione permanente della integrità psico-fisica, ha diritto ad un indennizzo da parte dello Stato, alle condizioni e nei modi stabiliti dalla presente legge*”. Dal testo della legge, dunque, si evince che l'indennizzo sarebbe erogabile solo laddove la lesione sia derivata a seguito di una vaccinazione obbligatoria. Tuttavia, nel tempo la Corte costituzionale è variamente intervenuta sancendo l'illegittimità del citato articolo nella parte in cui non prevede il diritto all'indennizzo anche a favore di chi abbia riportato un danno, lesioni o infermità a causa di vaccinazioni non obbligatorie ma anche semplicemente raccomandate. La *ratio* dietro tale posizione della Consulta risiede nel legittimo affidamento che i consociati riportano anche solo nella raccomandazione fornita dalle autorità preposte, che non si tramuta in obbligo, ed al contempo fa leva nel fondamento dell'indennizzo previsto dalla norma, che risiede non nell'obbligo, ma nell'adempimento di un dovere di solidarietà, cui il singolo aderisce e risponde non mosso da un obbligo normativo, ma da una scelta conseguente ad una raccomandazione. La Corte costituzionale, dunque, di volta in volta – avuto riguardo a diverse vaccinazioni raccomandate – ha esteso le maglie di tutela sancita dalla Legge 210/1992 che, di fatto, eroga assistenza mediante indennizzo anche a seguito di danni successivi all'inoculazione di vaccini raccomandati (Cfr. da ultimo Corte costituzionale, sentenza n. 118/2020 con riferimento alla vaccinazione contro il virus da epatite A).

Peraltro, la Corte costituzionale ha chiarito che c'è differenza tra queste due ipotesi di socializzazione del danno: la prima (l'indennizzo del danno da vaccinazione) è doverosa perché è connessa ad un interesse pubblico di promozione della salute collettiva e quindi la società non può non farsi carico delle conseguenze pregiudizievoli per il singolo soggetto che si trovi a subire un pregiudizio permanente alla sua salute; l'altra (l'indennizzo per danno da emotrasfusione) è connessa essenzialmente al perseguimento della salute del singolo; il che non esclude la socializzazione del danno incolpevole, ma non la rende doverosa sul piano costituzionale.

Con specifico riferimento ai vaccini non obbligatori, la legge n. 210/1992 ha previsto l'indennizzo per le menomazioni permanenti anche in favore di chi ha praticato *“vaccinazioni non obbligatorie”*, ma soltanto quando esse sono necessarie *«per motivi di lavoro o per incarichi d'ufficio o per poter accedere ad uno stato estero»* oppure sono state praticate a chi appartiene alla categoria dei *«soggetti a rischio operanti in strutture sanitarie ospedaliere»*.

Sull'ambito di applicazione della disposizione in esame è intervenuta la Corte costituzionale, la quale, riconoscendo che la legge nazionale presentava un grave vuoto di tutela riguardo alle vaccinazioni non obbligatorie, ha dichiarato l'illegittimità della norma nella parte in cui non consente la corresponsione di indennizzo nel caso di vaccino antinfluenzale non obbligatorio¹⁷⁹, e con successiva pronuncia, ha dichiarato l'illegittimità costituzionale della norma nella parte in cui non prevede il diritto ad un indennizzo a favore di chiunque abbia riportato lesioni o infermità da cui sia derivata una menomazione permanente all'integrità psico-fisica, a causa della vaccinazione contro il contagio da virus dell'epatite A¹⁸⁰.

¹⁷⁹ Sentenza Corte costituzionale, 22 novembre 2017, n. 268.

¹⁸⁰ Sentenza Corte costituzionale, 26 maggio 2020, n. 118. Sulla tematica in esame sono intervenute anche altre pronunce: con le sentenze n. 107 del 2012 (in relazione alla vaccinazione contro morbillo, parotite e rosolia), n. 423 del 2000 (con riferimento alla vaccinazione, allora solo raccomandata, contro l'epatite B) e n. 27 del 1998 (quanto alla vaccinazione, anch'essa allora solo raccomandata, contro la poliomielite), la Corte ha, infatti, dichiarato l'illegittimità costituzionale della norma in esame, nella parte in cui non prevedeva il diritto all'indennizzo. A tal proposito, la Corte ha messo in evidenza come, la tecnica dell'obbligatorietà dei vaccini (prescritta per legge o per ordinanza di un'autorità sanitaria) e la tecnica della raccomandazione *“possono essere sia il frutto di concezioni parzialmente diverse del rapporto tra individuo e autorità sanitarie pubbliche, sia il risultato di diverse condizioni sanitarie della popolazione di riferimento, opportunamente accertate dalle autorità preposte. Nel primo caso, la libera determinazione individuale viene diminuita attraverso la previsione di un obbligo, assistito da una sanzione. Tale soluzione – rimessa alla decisione delle autorità sanitarie pubbliche, fondata su obiettive e riconosciute esigenze di profilassi – non è incompatibile con l'art. 32 Cost. se il trattamento*

La mancata previsione del diritto all'indennizzo, afferma la Corte, in caso di patologie irreversibili derivanti da determinate vaccinazioni raccomandate e non obbligatorie, come richiederebbe il testo di legge, si risolve in una lesione degli artt. 2, 3 e 32 Cost.: le esigenze di solidarietà sociale e di tutela della salute del singolo richiedono che sia la collettività ad accollarsi l'onere del pregiudizio individuale, mentre sarebbe ingiusto consentire che siano i singoli danneggiati a sopportare il costo del beneficio anche collettivo¹⁸¹.

obbligatorio sia diretto non solo a migliorare o preservare lo stato di salute di chi vi è assoggettato, ma anche quello degli altri, giacché è proprio tale ulteriore scopo, attinente alla salute come interesse della collettività, a giustificare la compressione dell'autodeterminazione del singolo (sentenze n. 107 del 2012, n. 226 del 2000, n. 118 del 1996, n. 258 del 1994 e n. 307 del 1990). Nel secondo caso, anziché all'obbligo, le autorità sanitarie preferiscono fare appello all'adesione degli individui a un programma di politica sanitaria". Tuttavia, precisa la Corte, "benché la tecnica della raccomandazione esprima maggiore attenzione all'autodeterminazione individuale (o, nel caso di minori, alla responsabilità dei genitori) e, quindi, al profilo soggettivo del diritto fondamentale alla salute, tutelato dal primo comma dell'art. 32 Cost., essa è pur sempre indirizzata allo scopo di ottenere la migliore salvaguardia della salute come interesse (anche) collettivo. Ferma la differente impostazione delle due tecniche, quel che rileva è l'obiettivo essenziale che entrambe perseguono nella profilassi delle malattie infettive: ossia il comune scopo di garantire e tutelare la salute (anche) collettiva, attraverso il raggiungimento della massima copertura vaccinale. In questa prospettiva, incentrata sulla salute quale interesse (anche) obiettivo della collettività, non vi è differenza qualitativa tra obbligo e raccomandazione: l'obbligatorietà del trattamento vaccinale è semplicemente uno degli strumenti a disposizione delle autorità sanitarie pubbliche per il perseguimento della tutela della salute collettiva, al pari della raccomandazione." Sulla base di queste premesse la Corte ha conseguentemente riconosciuto che, "in virtù degli artt. 2, 3 e 32 Cost., è necessaria la traslazione in capo alla collettività, favorita dalle scelte individuali, degli effetti dannosi che da queste eventualmente conseguano. La ragione che fonda il diritto all'indennizzo del singolo non risiede quindi nel fatto che questi si sia sottoposto a un trattamento obbligatorio: riposa, piuttosto, sul necessario adempimento, che si impone alla collettività, di un dovere di solidarietà, laddove le conseguenze negative per l'integrità psico-fisica derivino da un trattamento sanitario (obbligatorio o raccomandato che sia) effettuato nell'interesse della collettività stessa, oltre che in quello individuale. Per questo, la mancata previsione del diritto all'indennizzo in caso di patologie irreversibili derivanti da determinate vaccinazioni raccomandate si risolve in una lesione degli artt. 2, 3 e 32 Cost.: perché sono le esigenze di solidarietà costituzionalmente previste, oltre che la tutela del diritto alla salute del singolo, a richiedere che sia la collettività ad accollarsi l'onere del pregiudizio da questi subito, mentre sarebbe ingiusto consentire che l'individuo danneggiato sopporti il costo del beneficio anche collettivo" (sentenze n. 268 del 2017 e n. 107 del 2012)

¹⁸¹ Sul punto, non può assumere rilevanza il fatto che la campagna di raccomandazione in favore di un determinato vaccino (non obbligatorio) sia rivolta verso soggetti considerati "a rischio". Ciò che rileva è unicamente "l'affidamento che il singolo, chiunque egli sia (soggetto a rischio o non), ripone nella raccomandazione delle autorità sanitarie, ed è anche a partire da questo suo punto di vista che devono essere delineati i fondamenti della tutela indennitaria". Né assume rilevanza la circostanza che la somministrazione del vaccino ha carattere gratuito in quanto rientrante nei livelli essenziali delle prestazioni (come è, ad esempio, per il vaccino antiepatite A). Ed infatti, "la logica di un accoglimento "mirato" (per categoria di soggetti o per porzione del territorio), oltreché contrastare con il fondamento scientifico dell'azione vaccinale (che rinviene uno strumento di protezione della salute nella più diffusa copertura immunitaria), risulterebbe confliggere con la logica stessa della tutela indennitaria, che ripaga a spese di "tutti" un danno subito nell'interesse di "tutti", falsificando le stesse premesse della raccomandazione: fino a far degradare la scelta vaccinale dell'appartenente ad una categoria a rischio, o del residente in una data zona del territorio, a scelta di vaccinazione volontaria (ancorché in ipotesi indispensabile per la sua salute), priva di diretti riflessi sociali, cui non

Infine, dando concreta applicazione alle pronunce della Corte in materia di indennizzo da vaccinazione, il decreto-legge n. 4/2022¹⁸² che ha ampliato, il diritto all'indennizzo anche a coloro i quali abbiano riportato danni seri a seguito del vaccino Covid-19 pur non avendo l'obbligo di immunizzazione. In particolare, il decreto-legge cit. all'articolo 20, ha sancito che l'indennizzo spetta anche a chi abbia riportato un danno biologico permanente a causa della vaccinazione raccomandata dall'autorità sanitaria italiana¹⁸³.

Sulla scorta di queste considerazioni, dunque, a fronte del diffondersi del virus, il legislatore pandemico della prima ora, volendo raggiungere una soglia accettabile di vaccinazione, ha introdotto un obbligo per chi svolga professioni sanitarie, infermieristiche, di ostetricia, riabilitative, tecnico-sanitarie e della prevenzione mediante il menzionato decreto-legge 44/2021. La *ratio* posta alla base della normativa rispondeva all'esigenza di tutelare anzitutto il personale sanitario, esposto in prima linea nella fase più acuta dell'emergenza, ed al contempo proteggere l'utenza ospedaliera a contatto con i sanitari, ritenuta più fragile.

Con due successivi e diversi atti normativi, poi, il Governo ha introdotto il medesimo obbligo normativo nei riguardi del personale delle forze armate e del personale scolastico, mediante il decreto-legge 172 del 2021, divenendo così la vaccinazione il requisito indispensabile per lo svolgimento dell'attività lavorativa¹⁸⁴.

In caso di inadempimento all'obbligo vaccinale, tanto i sanitari, quanto il personale delle forze armate e quello scolastico subivano provvedimenti disciplinari, finanche andando incontro alla sospensione non retribuita dall'attività lavorativa.

dovrebbe allora essere accordata una tutela costituzionalmente imposta, ma, al più, un discrezionale sussidio (sentenze n. 55 del 2019, n. 293 del 2011, n. 342 del 1996, n. 226 del 2000)".

¹⁸² Si tratta del decreto Sostegni-ter, recante, *Misure urgenti in materia di sostegno alle imprese e agli operatori economici, di lavoro, salute e servizi territoriali, connesse all'emergenza da COVID-19, nonché per il contenimento degli effetti degli aumenti dei prezzi nel settore elettrico*).

¹⁸³ All'articolo 1 della legge 25 febbraio 1992, n. 210, dopo il comma 1, è inserito il seguente: "*1-bis. L'indennizzo di cui al comma 1 spetta, alle condizioni e nei modi stabiliti dalla presente legge, anche a coloro che abbiano riportato lesioni o infermità, dalle quali sia derivata una menomazione permanente della integrità psico-fisica, a causa della vaccinazione anti Sars-CoV2 raccomandata dall'autorità sanitaria italiana*".

¹⁸⁴ Il D.L. 6 agosto 2021, n. 111 (convertito in L. 24 settembre 2021, n. 133) e il D.L. 26 novembre 2021, n. 172 introducendo rispettivamente gli artt. 4-bis e 4-ter, D.L. n. 44/2021, hanno ampliato la platea dei soggetti obbligati che arrivano a comprendere anche per il personale scolastico, il personale del comparto della difesa, sicurezza e soccorso pubblico e il personale che svolge a qualsiasi titolo la propria attività lavorativa alle dipendenze del Dipartimento dell'amministrazione penitenziaria o del Dipartimento per la giustizia minorile e di comunità.

Giova qui solo evidenziare che nei mesi successivi, avuto sempre come parametro l'andamento epidemiologico, il suddetto obbligo vaccinale è stato esteso nella durata: l'ultimo a venir meno è stato quello nei riguardi del settore sanitario, dapprima previsto per il 31 dicembre 2022, poi anticipato al 1° novembre.

Diversamente, con il decreto-legge n. 1/2022, il Governo ha introdotto un obbligo vaccinale *sui generis*, rivolto unicamente ad una fascia della popolazione con età superiore ai 50 anni, in ragione della presunta maggiore esposizione al rischio di contrarre il Covid-19 con sintomi ritenuti più acuti. In tal caso, a fronte dell'eventuale inadempimento, i cittadini venivano raggiunti da una sanzione pecuniaria pari ad € 100,00.

Di maggiore rilievo, tuttavia, appare la scelta singolare e peculiare adottata dal legislatore italiano che ha deciso di agire su due diverse meridiane: dapprima, adottando obblighi vaccinali nei confronti delle note categorie (sanitari, personale scolastico e militare, popolazione con età superiore a 50 anni) ed al contempo imponendo un innovativo “onere alla vaccinazione” a carico del singolo, rendendo la vaccinazione, di fatto, indispensabile per accedere a molteplici attività di natura sociale, compreso il lavoro.

Come esposto dalla migliore dottrina¹⁸⁵, tale disciplina ha invero stravolto il rapporto da sempre esistito tra la regola, che risiede nella scelta autodeterminante di sottoporsi o meno ad un determinato trattamento sanitario, e l'eccezione, rappresentata dall'obbligo vaccinale, stagliandosi in una terra di mezzo. Il singolo, difatti, era di fatto libero di scegliere se vaccinarsi, ma solo mediante l'inoculazione del farmaco gli era consentito l'accesso a molteplici attività.

Se, infatti, inizialmente il certificato verde era ottenibile alternativamente mediante l'infezione, la vaccinazione, ovvero la sottoposizione ad un tampone ogni 48 ore, con l'evoluzione della normativa e l'adozione del c.d. “Super Green Pass”, l'accesso a gran parte di attività veniva garantito solo a seguito di infezione o vaccinazione.

La modalità d'intervento non è invero nuova: si colloca nel ben preciso quadro di riferimento teorico che può essere considerato quale provvedimento di “*nudging*”,

¹⁸⁵ IANNELLO C., *L'“interpretatio abrogans” dell'art. 32 della Costituzione*, Editoriale Scientifica, pag. 21

ossia una “spinta gentile” per promuovere una determinata azione in capo al singolo e, nel caso di specie, appunto, la vaccinazione¹⁸⁶.

Trattasi di uno strumento proprio della scienza dell’economia comportamentale, che ha l’obiettivo di favorire l’assunzione di taluni comportamenti ritenuti responsabili e opportuni, senza tuttavia imporre il relativo obbligo in capo all’individuo.

La *ratio* è semplice: posto che l’assunzione di determinati atteggiamenti e comportamenti da parte dei singoli possono fare la differenza a livello concreto, vengono adottati alcuni interventi che inducono al ragionamento il cittadino il quale, ponendo legittimo affidamento nelle raccomandazioni delle istituzioni, decide di tenere il comportamento suggerito.

La strategia, in sostanza, mira a smuovere e convincere non tanto i sicuri *novax*, né tantomeno i sinceri *provax*, quanto piuttosto una fascia più o meno popolosa di indecisi, che vedono svanire i propri dubbi dinanzi all’incentivo prospettato.

Giova a tal proposito avanzare sin da ora una riflessione, ossia quanto forzosa sia rivelata tale spinta definita “gentile” nella strategia del legislatore italiano e quanto, invece, tale “onere vaccinale” sia stato in realtà un obbligo vaccinale mal celato.

Se è pur vero che, come affermato anche con la decisione della Consulta del 18 gennaio 2018 n. 5, al legislatore viene lasciata una buona dose di discrezionalità circa la scelta della modalità tramite cui assicurare una prevenzione efficace dalle malattie, mediante semplici raccomandazioni ovvero mediante veri e propri obblighi, in tal caso vi è da chiedersi se si è trattato veramente di un’alternativa tra obbligo e raccomandazione, o se la scelta sia stata in qualche modo forzata.

A ben vedere, fin quando che l’ottenimento del certificato verde e dunque il nullaosta ad accedere ad attività sociali poteva ottenersi alternativamente con infezione, vaccinazione o somministrazione di test, poteva ancora ben considerarsi un onere, a fronte della vasta scelta prospettata. Pur trattandosi sempre di un trattamento sanitario in qualche modo imposto, infatti, l’effettuazione di test antigenici era di fatto una misura poco invasiva e tutto sommato una buona alternativa per quanti proprio non se la sentissero di vaccinarsi.

¹⁸⁶ R.H. THALER, C.R. SUNSTEIN, *Nudge. Improving decisions about health, wealth and happiness*, New Heaven 2008; trad. it. di A. OLIVIERI, *Nudge. La spinta gentile. La nuova strategia per migliorare le nostre decisioni su denaro, salute, felicità*, Giangiaco Feltrinelli Editore, Milano, 2009, p.140.

Il quadro, tuttavia, può dirsi mutato a seguito dell'introduzione del c.d. Super Green Pass, ossia una certificazione verde implementata, cui poteva accedersi solo a seguito di vaccinazione o previa infezione, e non più mediante la somministrazione di test, il quale invece dava diritto solo all'ottenimento di un Green Pass base. E si dà il caso che la maggior parte delle attività (accesso a ristorazione, cinema, teatri, palestre), era accessibile solo con la certificazione potenziata.

Ci si domanda, dunque, se proprio tale estensione ed implementazione della disciplina, recante un discrimine tra le due certificazioni, non abbia di fatto dettato una modifica dell'onere vaccinale, tramutandolo in una forma di obbligo, allorché solo mediante la vaccinazione (o la previa scongiurata infezione) potevano effettuarsi molteplici attività, anche di vita quotidiana.

Di certo, laddove il legislatore avesse imposto un franco ed obiettivo obbligo vaccinale, vi sarebbe stata una maggiore attenzione al bilanciamento degli interessi in gioco: come insegna l'art. 32 Cost., infatti, alcun trattamento sanitario può essere imposto al soggetto, salvo che per previsione di legge. E si presuppone che proprio l'adozione di un atto legislativo da parte del Parlamento, luogo per antonomasia ove si incontrano e si soppesano gli interessi ed i diritti posti in gioco, avrebbe presupposto il corretto bilanciamento tra i diritti coinvolti: la salute collettiva, certamente, ma al contempo l'autodeterminazione – pure sancita dall'art. 32 Cost. -, oltre ad una serie di ulteriori diritti in qualche modo sviliti e ristretti – benché non annullati – dalla previsione dell'obbligo (ad esempio, libertà di circolazione sul territorio italiano, anche mediante mezzi pubblici¹⁸⁷).

Si pensi oltretutto che il meccanismo di esclusione da una determinata attività o da un ambito di vita sociale è la conseguenza che tipicamente e storicamente segue all'inosservanza di un obbligo (nel caso, di vaccinazione). Giova a tal riguardo segnalare che il decreto-legge n. 73 del 2017, convertito nella legge n. 119 del 2017, ha statuito che la mancata vaccinazione dei bambini avverso talune patologie determina, di fatto, l'impossibilità di iscrizione alla scuola di infanzia.

Tuttavia, è interessante osservare che, in tale caso, l'eventuale inadempimento all'obbligo vaccinale comporta unicamente l'esclusione dalla scuola per l'infanzia, ma

¹⁸⁷ Si rammenta che l'obbligo di adozione di Green Pass rafforzato risultava necessario per molteplici tipi di trasporto pubblico, a titolo esemplificativo aerei, treni, navi, traghetti, autobus e pullman che collegavano più di due regioni, mezzi di trasporto pubblico locale o regionale.

rimane in ogni caso possibile svolgere qualsivoglia attività e, oltretutto, non esclude l'iscrizione alla scuola dell'obbligo.¹⁸⁸ Ciò significa, in sostanza, che il mancato adempimento, nella normalità, comporta esclusivamente una eccezionale limitazione, lasciando impregiudicate altre attività e facoltà. Diversamente, la normativa del Green Pass escludeva, di fatto, l'accesso alla quasi totalità delle attività, in caso di non ottemperanza, andando dunque ad incidere pesantemente nella conduzione ordinaria della vita quotidiana.

Ed ove dovesse risponderci positivamente alla domanda pocanzi posta – se dunque possa intendersi tale gravoso onere vaccinale in realtà un celato obbligo sostanziale –, occorre chiedersi se tale intervento possa dirsi legittimo, anche secondo il tracciato della Costituzione. A tale ultima domanda si ritiene di poter rispondere, comunque, affermativamente: a ben vedere, la giurisprudenza costituzionale è granitica nel ritenere parimenti di rilievo l'obbligo vaccinale e la sola raccomandazione a sottoporsi all'inoculazione del farmaco.

Secondo diversi pronunciamenti,¹⁸⁹ difatti, la Consulta ha ritenuto di estendere la tutela prevista dalla legge n. 210 del 1992, di natura indennitaria, anche alle lesioni e menomazioni recate da vaccinazioni solo raccomandate, e non unicamente per quelle obbligatorie. Si prescinde, in sostanza, dal titolo – obbligo o raccomandazione – in forza del quale la vaccinazione è stata somministrata¹⁹⁰.

Si ritiene, pertanto, che anche l'onere vaccinale imposto durante il periodo pandemico ricada dunque nel medesimo tracciato, rispondendo alla esigenza solidaristica cui si ispira l'attuale disciplina, principio solidaristico che d'altronde è la base della convivenza sociale¹⁹¹.

¹⁸⁸ Al riguardo, IANNELLO C., *L'“interpretatio abrogans” dell'art. 32 della Costituzione*, Editoriale Scientifica, pag. 24.

¹⁸⁹ Si veda, da ultimo, Corte costituzionale, sentenza n. 118/2020, con riferimento al virus da Epatite A.

¹⁹⁰ Si veda, al riguardo, anche Corte costituzionale, sentenza n. 268/2017 nonché la sentenza del 26 febbraio 1998, n. 27, ove la Consulta delinea una ipotetica irrazionalità della legge, laddove si negasse l'indennizzo a seguito di danno da vaccinazione raccomandata: si riserverebbe, difatti, a coloro che sono stati convinti e persuasi a tenere un comportamento di utilità generale, solidaristico, un trattamento peggiore rispetto a quanti siano stati invece meramente obbligati.

¹⁹¹ Cfr. Corte costituzionale, sentenza n. 75 del 1992, secondo cui “*il principio di solidarietà sociale che [...] è posto dalla Costituzione tra i valori fondanti dell'ordinamento giuridico, tanto da essere solennemente riconosciuto e garantito, insieme ai diritti inviolabili dell'uomo, dall'art. 2 della Carta costituzionale come base della convivenza sociale normativamente prefigurata dal Costituente.*”

4. La sentenza n. 14 del 2023: la Consulta avalla l'operato del legislatore.

Sin dall'introduzione della prima normativa recante obblighi e oneri vaccinali, si prefiguravano già le doglianze e le critiche che certamente sarebbero seguite, recanti dubbi di celata incostituzionalità delle disposizioni e misure introdotte dal Governo durante il periodo pandemico, nel tentativo di contrastare un'emergenza sanitaria senza precedente, nell'epoca più recenti.

Degna di rilievo appare l'ordinanza di rimessione sollevata dal Consiglio di giustizia amministrativa per la regione siciliana (CGARS) n. 351 del 22 marzo 2022, relativa all'obbligo vaccinale imposto al personale sanitario che, peraltro, è stato l'ultimo a venir meno¹⁹².

Ed è interessante specialmente per le motivazioni poste a fondamento della ritenuta violazione dell'art. 32 Cost., nei termini di seguito brevemente esposti¹⁹³.

Nel corpo dell'ordinanza¹⁹⁴, difatti, il Consiglio siciliano ritiene direttamente violato l'articolo 32 nella parte in cui la previsione recante l'obbligo vaccinale difetta, ad avviso del remittente, del requisito del beneficio del singolo.

¹⁹² L'obbligo sarebbe dovuto terminare il 31 dicembre 2022, in base a quanto previsto dal decreto-legge n. 44 del 2021 (convertito in legge n. 76 del 2021), più volte modificato quanto a scadenza ed estensione dell'obbligo; tuttavia, è stato definitivamente anticipato al 1° novembre 2022.

¹⁹³ Il Consiglio di giustizia amministrativa per la Regione Siciliana, con ordinanza del 22 marzo 2022, iscritta al n. 38 del registro ordinanze 2022, ha sollevato questioni di legittimità costituzionale, in riferimento agli artt. 3, 4, 32, 33, 34 e 97 Cost., dell'art. 4, commi 1 e 2, del d.l. n. 44 del 2021, come convertito, nella parte in cui prevede, da un lato, l'obbligo vaccinale per la prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2 per il personale sanitario e, dall'altro lato, per effetto dell'inadempimento dello stesso, la sospensione dall'esercizio delle professioni sanitarie.

¹⁹⁴ L'episodio da cui scaturisce l'ordinanza in esame riguarda un tirocinante di infermieristica escluso dalla frequentazione dei corsi, con provvedimento datato 27 aprile 2021 a firma dell'Ufficio di Gabinetto del Rettore dell'Università degli Studi di Palermo, perché non adeguatosi all'obbligo di vaccinazione. Benché inizialmente il testo normativo non prevedesse l'obbligo anche avverso i tirocinanti di area medico-sanitaria, nell'ambito della conversione del decreto-legge, i tirocinanti sono stati attinti dalla previsione in modo testuale, pur potendo rientrarvi anche prima allorché la disposizione legislativa è stata ritenuta, perfino dal Giudice amministrativo, sufficientemente ampia da comprendere anche i tirocinanti, menzionando la "categoria degli operatori sanitari". In secondo luogo, ad avviso del CGARS, anche la *ratio* della disciplina fa propendere per tale interpretazione, essendo volta alla protezione della salute tanto degli stessi sanitari, quanto dei soggetti con cui entravano in contatto.

L'ordinanza si articola in sostanza su due direttive: anzitutto, mette in luce gli effetti avversi conseguenti alla vaccinazione anti COVID-19; contestualmente, pone un interrogativo circa l'inadeguatezza del triage e dei controlli pre-vaccinali¹⁹⁵.

Per quanto di competenza alla presente trattazione, giova soffermarsi brevemente sulla prima questione: il Consiglio trae le fila dell'argomentazione richiamando la granitica posizione della Consulta in tema di trattamenti sanitari, legittimi a fronte del verificarsi delle tre condizioni di cui prima si è trattato ossia i) miglioramento o preservazione dello stato di salute del singolo, senza recare nocimento, salvo che per conseguenze normali e tollerabili; ii) beneficio alla salute collettiva; iii) eventuale ristoro economico, di natura indennitaria, in caso di menomazioni o lesioni fisiche conseguenti all'inoculazione. Il Giudice rimettente è ben consapevole di confrontarsi con tali principi affermati dalla Corte, in riferimento a situazioni per così dire ordinarie, non ravvisandosi precedenti riferiti a situazioni emergenziali ingenerate da una grave pandemia

Proprio considerando tale situazione eccezionale, il CGARS, invero, si sofferma specialmente sul primo dei suddetti requisiti, ritenendolo non verificatosi nel caso di specie, in ragione dei dati scientifici a disposizione che, ad avviso del Giudice amministrativo siciliano, fanno ritenere che il numero di eventi avversi sia *“superiore alla media [...] degli eventi avversi già registrati per le vaccinazioni obbligatorie in uso da anni”*¹⁹⁶.

Degno di rilievo è il fatto che per giungere a tale conclusione il Consiglio amministrativo siciliano si sia servito anche di un'istruttoria all'uopo demandata,

¹⁹⁵ Per giungere a tale conclusione il giudice a quo – pur dicendosi consapevole della insostenibilità logistica e finanziaria, in una situazione di vaccinazione di massa, di uno screening anch'esso di massa – valorizza fondamentalmente tre aspetti: 1) il mancato coinvolgimento del medico di base – che normalmente ha un'approfondita conoscenza dei propri assistiti – nel triage pre-vaccinale, che viene demandato al personale sanitario che esegue la vaccinazione; questo, a sua volta, deve affidarsi alle capacità (inevitabilmente variabili) del soggetto avviato alla vaccinazione di rappresentare (nella ristretta tempistica a ciò destinata) fatti e circostanze rilevanti circa le proprie condizioni generali di salute; 2) la mancata previsione della presentazione di esami di laboratorio, quali accertamenti diagnostici da eseguire prima della vaccinazione, o test, inclusi quelli di carattere genetico, al fine di esentare dalla vaccinazione o sottoporre preventivamente a idonea terapia farmacologica soggetti che evidenzino specifici profili di rischio; 3) la mancata previsione dell'esecuzione di un test per la rilevazione di SARS-CoV-2, idoneo a evidenziare una condizione di infezione in atto, che – secondo il rimettente – scongiurerebbe la somministrazione del vaccino, avuto riguardo al rischio di reazione anomala del sistema immunitario.

¹⁹⁶ Ordinanza CGARS n. 351 del 2022.

servendosi dei relativi poteri nell'ambito di una precedenza udienza, ritenendo il quadro a disposizione allora nebuloso e non sufficiente.

Ed invero, conclude il CGARS, si ritiene che *“i parametri costituzionali per valutare la legittimità dell'obbligo vaccinale, come fissati dalla costante giurisprudenza della Corte costituzionale, non sembrano rispettati, in quanto non vi è prova di vantaggio certo per la salute individuale e collettiva superiore al danno per i singoli”*¹⁹⁷.

In sostanza, il Giudice amministrativo siciliano ritiene sì sussistente il beneficio per la collettività – ravvisato nel minor peso recato alle strutture sanitarie, determinato dall'assenza di sintomi acuti nel soggetto vaccinato e contagiato – ma non ravvisa parimenti il beneficio per il singolo, a causa del ritenuto corposo numero di possibili effetti collaterali¹⁹⁸.

Giova evidenziare sin da subito la contraddizione in termini alla base dell'esposto ragionamento¹⁹⁹: se pure si volesse considerare sussistente un dubbio di legittimità nei confronti della disposizione censurata, infatti, non si potrebbe di certo ritenere sussistente il diritto alla salute collettiva solo ed esclusivamente in ragione del minor carico sulle strutture sanitarie. Un tale pensiero andrebbe a porre sul medesimo livello il diritto all'autodeterminazione del singolo, l'interesse dunque a scegliere se e come curarsi senza coercizioni, ed un interesse meramente opportunistico di sgravio di strutture sanitarie.

Così opinando, in un giudizio di bilanciamento di interessi, si ritiene avrebbe certamente la meglio il diritto del singolo, potendosi gestire i residui problemi di natura economica, organizzativa, strutturale, diversamente, e non già con l'imposizione di un trattamento sanitario obbligatorio.

Diversamente, il diritto all'autodeterminazione del singolo sarebbe posto in secondo piano rispetto ad un asserito diritto collettivo alla salute – il sovraffollamento

¹⁹⁷ Ordinanza CGARS n. 351 del 2022.

¹⁹⁸ Il Consiglio di giustizia amministrativa esprime al riguardo dubbi «circa l'adeguatezza del sistema di monitoraggio fin qui posto in essere», limitato, allo stato, alla sola farmacovigilanza passiva, e lamenta una sottostima (e comunque un'incertezza sull'entità) degli eventi avversi da vaccinazione per la prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2. Sostiene poi, che dalla giurisprudenza costituzionale emergerebbe un orientamento che esclude «la legittimità dell'imposizione di obbligo vaccinale mediante preparati i cui effetti sullo stato di salute dei vaccinati superino la soglia della normale tollerabilità, il che non pare lasciare spazio all'ammissione di eventi avversi gravi e fatali».

¹⁹⁹ Sul punto si veda profusamente IANNELLO, C. *“L'“interpretatio abrogans” dell'art. 32 della Costituzione*, Editoriale Scientifica, pagine 44 e ss.

degli ospedali – postosi a causa di una scelta politica, di problemi organizzativi e strutturali, di scelte anche di natura economica.

Si rende pertanto evidente il cortocircuito alla base del ragionamento della Corte siciliana.

Ad ogni modo, proseguendo nella trattazione, si ravvisa che, invece, il CGARS riteneva leso il diritto alla salute solo in ragione degli effetti avversi registrati, di mole corporosa, ad avviso del remittente, anche a seguito di una precedente istruttoria appositamente demandata ad un Collegio di esperti.

Tale scelta non verrà ripetuta, invece, dalla Consulta, che per addivenire all'esito del giudizio deciderà di affidarsi esclusivamente ai dati già disponibili, nei termini di seguito esposti.

Con tre storiche pronunce depositate a marzo dell'anno in corso, la Consulta respingeva le molteplici censure di incostituzionalità e legittimava l'operato del legislatore italiano in epoca pandemica.

Le sentenze giungono poco prima del termine dell'emergenza sanitaria, dichiarata dal Direttore Generale dell'OMS il 5 maggio scorso, e aspirano a sancire la fine anche della bagarre giuridica sorta in seno a dottrina e giurisprudenza, in merito alla legittimità o meno delle misure adottate dal legislatore.

Tuttavia, lasciano aperti alcuni aspetti e fornisce importanti spunti di riflessione che, si ritiene, terranno impegnati gli esperti ancora per molto.

La presente trattazione, pur senza prescindere dalle altre pronunce che, comunque, si inseriscono nel medesimo quadro, intende soffermarsi specialmente sulla sentenza n. 14 del 2023, Red. Patroni Griffi, pronunciata in seno al giudizio di legittimità costituzionale dell'art. 4, commi 1 e 2, del decreto-legge 1° aprile 2021, n. 44 (misure urgenti per il contenimento dell'epidemia da COVID-19, in materia di vaccinazioni anti SARS-CoV-2, di giustizia e di concorsi pubblici), convertito, con modiche, nella legge 28 maggio 2021, n. 76, oltre che dell'art. 1 della legge n. 219 del 2017 (norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento), promosso dal Consiglio di giustizia amministrativa per la Regione Siciliana, di cui si è trattato sopra.

Di seguito, i punti salienti evidenziati dalla Consulta che, come si preannunciava, ha dichiarato inammissibili e non fondate le questioni sollevate dall'organo siciliano.

5. Valutazioni scientifiche e compatibilità con la riserva di legge

Anzitutto, preme segnalare il profondo affidamento riposto dal Giudice costituzionale nei confronti dei dati e delle valutazioni scientifiche. In sostanza, la discrezionalità del legislatore, nel valutare la previsione o meno di un determinato obbligo vaccinale, deve essere esercitata alla luce “*delle acquisizioni, sempre in evoluzione, della ricerca medica, che debbono guidare il legislatore nell’esercizio delle sue scelte in materia*”²⁰⁰, trattandosi pur sempre di esercizio di discrezionalità politica, ancorché fondata (necessariamente) su evidenze scientifiche.

In questo senso, si osserva che in un contesto caratterizzato da un ineliminabile margine di incertezza scientifica il giudice non può soppesare qualsiasi opinione, dovendosi piuttosto fondare sulle fonti di informazione ufficiali ovvero, nel caso di specie, quelle dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e l’Istituto Superiore di Sanità (ISS), dalla Direzione generale della programmazione sanitaria del Ministero della salute e dalla Direzione generale della prevenzione sanitaria.

La Corte valorizza così un metodo che si rifà ai principi dell’*Evidence Based Medicine* (EBM)²⁰¹, in forza dei quali si privilegiano le risultanze di studi scientifici e ai livelli di conoscenze acquisiti sul grado di efficacia e sicurezza di determinati farmaci. Ed invero, la “*Medicina Fondata su Prove*”²⁰² richiede “*studi clinici a carattere sperimentale, randomizzati e controllati*” che rappresentano “*il c.d. gold standard della ricerca medica*”, poggiando sulle migliori prove di efficacia clinica esistenti.

²⁰⁰ Cfr. sentenza della Corte costituzionale n. 282 del 2002

²⁰¹ Il metodo è stato utilizzato anche nella giurisprudenza amministrativa: T.A.R. Lombardia, Brescia, Sez. II, 17 gennaio 2011, n. 64. Il Cons. Stato (Sez. III, 11 dicembre 2020, ord., n. 7097) aveva, invece, ritenuto impossibile applicare il metodo EBM relativamente all’uso dell’idrossiclorichina nei pazienti Covid con sintomi lievi o moderati nella fase iniziale della malattia, per la carenza di evidenze sperimentali che non permettevano di acquisire prove di efficacia clinica incontrovertibili e per l’assenza di dati clinici che provassero l’eventuale pericolosità del farmaco. Sulla tematica si veda G. Parodi, Il sindacato di “maggiore attendibilità” nella recente giurisprudenza amministrativa in materia di farmaci, in *Corti supreme e salute*, 2, 2021, 241-256.

²⁰² Per una definizione di EBM vedi D. Sackett, in *Evidence-based medicine Semin Perinatol*, 1997 Feb;21(1):3- 5, che lo qualifica come “*conscientious, explicit, and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients*”.

In pochi paragrafi e citando precedenti in materia²⁰³, la Consulta ammette la possibilità che, a seguito di un qualsiasi trattamento sanitario, si verifichino condizioni ed effetti avversi²⁰⁴, a prescindere dalla coercizione o meno. E proprio l'impossibilità di eliminare tale rischio – benché astrattamente prevedibile e statisticamente rilevato – ha comportato l'adozione di alcune misure, tra tutte la possibilità di indennizzo²⁰⁵.

Ricade dunque in capo al legislatore l'onere di agire nell'ambito della riconosciuta discrezionalità politica che, tuttavia, non può risultare sproporzionata ed irragionevole, dovendo far fede a dati e rilievi scientifici che ne legittimino l'operato.

Poste queste fondamentali premesse,²⁰⁶ la Corte non fa altro che domandarsi, pertanto, se le scelte normative adottate dal legislatore siano in effetti coerenti rispetto ai dati scientifici disponibili all'epoca dei fatti, giungendo a conclusione positiva. La Consulta, difatti, rivolge attenzione unicamente ai contributi scientifici in materia ritenuti maggiormente affidabili e, anzi, gli unici cui poter effettivamente fare riferimento, ossia i dati forniti da AIFA ed ISS, dal Segretariato generale del Ministero della Salute e dalla Direzione generale della prevenzione sanitaria del Ministero.

Ebbene, il principale dato medico-scientifico garantito dalle autorità istituzionali nazionali ed europee, preposte al settore, è costituito dalla natura non sperimentale del vaccino e dalla sua efficacia, oltre che dalla sua sicurezza. Per giungere a tale affermazione, la Corte valorizza la normativa prevista in materia di autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci, precisando che, come riportato nell'istruttoria condotta da AIFA, tali vaccini sono oggetto di autorizzazioni

²⁰³ Tra tutti si citano la sentenza n. 307/1990, i cui passi venivano già ripresi dalla sentenza n. 258 del 1994; ed ancora, la sentenza n. 5 del 2018, ripresa in vari passaggi, e il fondamentale passaggio esposto nella sentenza n. 218 del 1994, laddove stabilisce che la tutela della salute implica anche il dovere dell'individuo di non ledere né porre a rischio con il proprio comportamento la salute altrui".

²⁰⁴ Sotto quest'ultimo profilo, nella sentenza in commento si legge: "*questa Corte è sempre partita dalla consapevolezza che esiste un rischio di evento avverso anche grave con riferimento ai vaccini e, ancor prima, a tutti i trattamenti sanitari (sentenze n. 268 del 2017, n. 118 del 1996 e n. 307 del 1990). E ha, pertanto, sostenuto che, fino a quando lo sviluppo della scienza e della tecnologia mediche non consentirà la totale eliminazione di tale rischio, la decisione di imporre un determinato trattamento sanitario attiene alla sfera della discrezionalità del legislatore, da esercitare in maniera non irragionevole (sentenza n. 118 del 1996)*".

²⁰⁵ Legge n. 210 del 1992, di cui infra.

²⁰⁶ Sentenza Corte costituzionale n. 14 del 2023: "*A questa Corte spetta vagliare se, a fronte del rilevato conflitto, il legislatore abbia esercitato la propria discrezionalità nel rispetto dell'art. 32 Cost., e cioè operando un bilanciamento tra le suddette dimensioni del diritto alla salute non irragionevole e non sproporzionato rispetto alla finalità perseguita. In altri termini deve valutare se, in quella situazione data, la scelta del legislatore sia stata adottata, nell'esercizio di discrezionalità politica, in modo compatibile con i principi costituzionali*".

all'immissione in commercio condizionate (CMA), sulla base di un protocollo preesistente e già utilizzato in passato in ambito europeo per una serie di medicinali destinati a soddisfare un elevato bisogno terapeutico insoddisfatto.

Vista la rarità delle reazioni avverse gravi a seguito dell'inoculazione del vaccino, stante la prevalenza del beneficio sul rischio riscontrato²⁰⁷, la Consulta deduce la sostanziale sicurezza dei farmaci e, dunque, legittima l'operato del legislatore, allorché ritenuto non irragionevole, specialmente con riferimento all'obbligo imposto nei riguardi degli esercenti le professioni sanitarie, in ragione del loro peculiare ruolo.

Ebbene, premesso brevemente l'iter logico seguito dal Giudice costituzionale, occorre di seguito compiere talune considerazioni.

Deve anzitutto evidenziarsi il rapporto con la materia scientifica, esposto nel corpo della sentenza.

La Corte, invero, ribadisce la propria posizione in tema di tollerabilità, entro un certo margine, di eventuali effetti avversi al vaccino che, d'altronde, son propri di ogni trattamento sanitario: ciononostante, reputa parimenti legittimo l'obbligo sanitario, perché fondato su ragionevoli dati scientifici, promossi da istituzioni meritevoli di autorevolezza.

Giova all'uopo riportare un inciso della sentenza in esame, laddove la Corte, trattando della sicurezza delle vaccinazioni, ribadisce che *“è su questi dati scientifici – forniti dalle autorità di settore e che non possono perciò essere sostituiti con dati provenienti da fonti diverse, ancorché riferibili a “esperti” del settore – che si è basata la scelta politica del legislatore; legislatore che altrimenti, anziché alle autorità istituzionali, avrebbe dovuto affidarsi a “esperti” non è dato vedere con quali criteri scelti.”*²⁰⁸.

²⁰⁷ Sul punto, la Corte, valorizzando il sistema di farmacovigilanza passiva, riporta l'istruttoria svolta dall'AIFA: *«l'Agenzia attesta l'assoluta attendibilità del sistema di raccolta dati, basato sulla farmacovigilanza passiva (pagine da 16 a 23 della nota dell'AIFA), e, soprattutto, evidenzia la differenza tra «segnalazioni di eventi avversi dopo vaccini anti-COVID-19» e «analisi del segnale» (pagine da 23 a 25 della nota dell'AIFA). Alla base della segnalazione dell'evento avverso vi è infatti il solo criterio temporale, il quale, tuttavia, è condizione necessaria ma non sufficiente a stabilire un nesso causale fra vaccinazione ed evento (pagine da 23 a 25 della nota dell'AIFA). Secondo le conclusioni esposte, «la maggior parte delle reazioni avverse ai vaccini sono non gravi e con esito in risoluzione completa. Le reazioni avverse gravi hanno una frequenza da rara a molto rara e non configurano un rischio tale da superare i benefici della vaccinazione. Non è stato inoltre osservato alcun eccesso di decessi a seguito di vaccinazione e il numero di casi in cui la vaccinazione può aver contribuito all'esito fatale dell'evento avverso è estremamente esiguo e comunque non tale da inficiare il beneficio di tali medicinali».*

²⁰⁸ Sentenza Corte costituzionale n. 14 del 2023, par. 11 della parte considerando in diritto.

Si evince anzitutto dalle parole del Giudice costituzionale una forma di disapprovazione nell'operato del Consiglio siciliano che, diversamente, aveva demandato un'apposita istruttoria e si è successivamente avventurato nella disamina e nella lettura dei dati in modo autonomo ed indipendente rispetto alle risultanze fornite dalle autorità competenti²⁰⁹.

La Corte, invece, non svolge alcuna istruttoria formale, si ritiene per diversi ordini di ragione: dapprima la volontà di riporre completa ed esaustiva fiducia nei contributi forniti dalle istituzioni. Demandare ad un collegio apposito presuppone la constatazione di insufficienza od irragionevolezza o incoerenza dei dati già a disposizione, circostanza difatti messa in luce dal CGARS.

Si evince al contempo una ritrosia ad esercitare i poteri istruttori, proprio in ragione delle possibili implicazioni: con quale criterio oggettivo ed imparziale scegliere i membri del collegio? E come formulare gli stessi quesiti, senza venir tacciata di parzialità dell'una o altra posizione?²¹⁰.

Ancora interessante appare sottolineare il rapporto tra scienza e diritto, nella specie tra scienza e giudizio: la Corte, come si diceva, ammette candidamente la possibilità di effetti avversi ma, proprio in ragione ed in forza delle risultanze scientifiche di cui pocanzi si trattava, ritiene comunque maggiore il beneficio rispetto al rischio corso.

Giunge, pertanto, a ritenere proporzionale e ragionevole la discrezionalità politica entro cui ha operato il legislatore, allorché i dati scientifici all'epoca disponibili apparivano coerenti rispetto alle azioni adottate.

Ci si chiede se possa parlarsi di vera e propria riserva di scienza,²¹¹ ossia dell'imprecindibilità di utilizzo di accertamenti tecnici e scientifici che legittimano l'imposizione di una misura sanitaria.

È un'osservazione di rilievo e dalle conseguenze non di poco conto: per sua natura, la scienza è difatti volubile e transitoria e risulta condizionata da variabili anche esterne, quali la progressione e l'innovazione, non calcolabili né prevedibili.

²⁰⁹ Sul punto si veda MASSA M., “*Dati scientifici e discrezionalità politica nella legislazione sugli obblighi vaccinali*”, in *Giurisprudenza italiana*

²¹⁰ Ancora, MASSA M., “*Dati scientifici e discrezionalità politica nella legislazione sugli obblighi vaccinali*”, in *Giurisprudenza italiana*.

²¹¹ Ancora, MASSA M., “*Dati scientifici e discrezionalità politica nella legislazione sugli obblighi vaccinali*”, in *Giurisprudenza italiana*. L'argomento è stato ampiamente trattato anche da altra dottrina, si veda anche D. SERVETTI, “*Riserva di scienza e tutela della Salute*”, Pisa, 2019.

Lo è stato anche per il COVID-19: la Consulta ne tiene difatti ampiamente conto nel corpo della sentenza, sancendo la legittimità dell'operato del legislatore, considerando i dati scientifici al tempo disponibili e, dunque, su cui poteva fare legittimo affidamento.

Nulla di nuovo anche a livello sovranazionale: gli stessi vaccini anti COVID-19 sono stati oggetto di autorizzazione all'immissione in commercio condizionate (CMA), una procedura in parte derogatoria rispetto alla tradizionale, che tiene conto della mutevolezza della scienza, rispettando al contempo i requisiti di efficacia e sicurezza previsti per l'immissione in commercio di qualsiasi farmaco e vaccino.

Il legislatore, pertanto, nell'esercizio della sua discrezionalità politica, facendo precipuo affidamento alle cognizioni scientifiche disponibili solo in quel dato momento, è chiamato a tenere da conto questa innegabile mutevolezza delle conoscenze, allorquando decida di adottare misure coercitive.

Degno di rilievo è anche l'utilizzo del diritto comparato all'interno della sentenza, da parte della Corte costituzionale.

Ed invero, nel corpo della sentenza la Consulta annovera le soluzioni adottate da altri Paesi, che parimenti hanno emanato disposizioni di carattere impositivo e coercitivo per contrastare il diffondersi del contagio da COVID-19, e si serve all'uopo degli esempi forniti da Francia, Germania, Regno Unito e Stati Uniti d'America.

Come riportato dalla Corte²¹², anche in tali Stati si sono adottate soluzioni coercitive e si è ritenuto legittimo l'obbligo, sulla scorta dei canoni e dei criteri di ragionevolezza e proporzionalità.

È interessante segnalare che, in modo del tutto innovativo, la Corte si avvale di aspetti comparatistici per corroborare la propria posizione e lo fa menzionandoli direttamente nella parte del Considerato in diritto.

Non sembra esservi un precedente in tal senso, e tale approccio assolutamente moderno viene utilizzato per avvalorare la posizione assunta dalla Consulta, non solo in ordine alla legittimità dell'imposizione dell'obbligo vaccinale, ma anche con riferimento alle conseguenze paventate in caso di mancata ottemperanza.

²¹² Corte costituzionale, sentenza n. 14 del 2023, par. 12.4 del Considerato in diritto.

Evidenza, infatti, che diversamente dall'Italia, ove in caso di inadempimento era prevista la sospensione professionale, nei citati Paesi era stata introdotta addirittura la possibilità di ricorrere al licenziamento²¹³.

Sembra pertanto che la Consulta utilizzi in modo del tutto differente, rispetto a quanto fatto in passato, il diritto comparato: viene adoperato per avvalorare la propria posizione, per riferire che l'operato del legislatore, in effetti, è stato ragionevole e coerente rispetto a quanto compiuto anche altrove, in Paesi appartenenti alla medesima cultura, e che quindi tanto sbagliato non può essere.

Benché la presente trattazione si sia soffermata maggiormente sulla sentenza n. 14 del 2023, le altre pronunce depositate dalla Consulta appaiono ugualmente ricche di spunti e riflessioni, pur essendo andate incontro al medesimo esito di inammissibilità o infondatezza.

A distanza di tre anni dall'inizio della crisi sanitaria, il Giudice costituzionale ha, in buona sostanza, rigettato ogni censura di incostituzionalità avverso alle molteplici decisioni intraprese dal Governo, in epoca emergenziale.

Ritiene il Giudice costituzionale che l'operato del legislatore sia stato in linea con i criteri di ragionevolezza e proporzionalità: ed invero, spetta al legislatore agire nell'ambito della discrezionalità politica, di cui sopra si è diffusamente parlato, ed ancora al legislatore scegliere la modalità d'azione, se mediante obbligo o mera raccomandazione, sapendo calibrare efficacemente a seconda delle condizioni contingenti.

²¹³ La Consulta riporta l'esempio della Germania, la cui giurisprudenza costituzionale ha affermato la legittimità della previsione, nella parte in cui si evidenzia che *“sebbene la libertà di esercitare una professione tuteli anche la volontà del singolo di mantenere il posto di lavoro si da non ammettere tutte quelle misure che sortiscono l'effetto di obbligare il singolo a rinunciare a un determinato posto di lavoro, la previsione dell'obbligo vaccinale è tuttavia giustificata in quanto posta a tutela delle persone più vulnerabili. In particolare, risulta: a) legittimo lo scopo perseguito; b) adeguata la misura prescelta per il suo raggiungimento, non ravvisandosi misure alternative che comportino un minore sacrificio; c) adeguato il bilanciamento operato tra lo scopo perseguito e la gravità del sacrificio comportato”* (cfr. Ordinanza 27 aprile 2022, 1 BvR 2649/21 così come riportata da Sentenza n. 14 del 2023, Corte costituzionale, par. 13.3 Considerato in diritto).

Conclusioni

Il presente lavoro di ricerca ha avuto ad oggetto il quadro normativo - giurisprudenziale in tema di accesso del farmaco e procedure di autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci o vaccini, con particolare riferimento alle criticità emerse durante la pandemia, in parte affrontate dalle recenti pronunce della Corte costituzionale intervenute in materia di legittimità costituzionale dell'obbligo vaccinale, "sperimentazione dei vaccini Covid-19", riserva di legge e riserva di scienza.

Nell'ambito del primo Capitolo, e con specifico riferimento alla prima fase di gestione della pandemia, si è visto come le principali difficoltà sono state proprio quelle di "adattare" il contesto regolatorio farmaceutico di riferimento all'emergenza sanitaria in corso, con la necessità di "individuare" e "fornire" tempestivamente la terapia farmacologica più adatta per combattere la reazione infiammatoria. In questo senso, si è fatto ricorso ad istituti, quali la somministrazione *off-label* di medicinali già autorizzati per altre indicazioni terapeutiche o in corso di sperimentazioni, l'uso compassionevole (si pensi, ad esempio, ai farmaci a base del principio attivo *remdesivir*), vagliando al contempo la strada della sperimentazione dei vaccini, con opportune deroghe alla disciplina di riferimento rese necessarie dall'esigenza di contemperare due opposte esigenze: garantire la sicurezza e l'efficacia del farmaco e/o vaccino e al contempo "accelerare" l'iter di approvazione dello stesso. È emerso, quindi, il ruolo centrale di tali istituti, soprattutto considerando che tale tipo di accesso anticipato al farmaco e alle cure è stata, fino all'autorizzazione dei vaccini, l'unica strada percorribile per contrastare l'epidemia di Covid -19.

Analizzate le ipotesi di accesso precoce del farmaco, nell'ambito del secondo Capitolo, la ricerca ha valorizzato una specifica procedura autorizzativa (CMA - *Conditional Marketing Authorisation*), ritenuta dall'Unione Europea la scelta migliore al fine di garantire la tutela della salute pubblica attraverso la rapida messa a disposizione i vaccini da utilizzare in situazioni di emergenza. Da questo punto di

vista, al fine di rispondere a necessità mediche insoddisfatte dei pazienti e nell'interesse della salute pubblica, si è visto come può risultare necessario concedere autorizzazioni all'immissione in commercio basate su presupposti diversi rispetto a quelli normalmente richiesti in sede di autorizzazione in quanto i benefici derivanti dall'immediata disponibilità del farmaco superano il rischio derivante dal fatto che sarebbero necessari dei dati supplementari. Si è anche avuto modo di verificare come l'autorizzazione condizionata non può essere intesa come una scorciatoia incerta e pericolosa ma una procedura carattere generale, idonea ad essere applicata e concretamente applicata negli anni passati, anche recenti, soprattutto in campo oncologico, anche al di fuori della situazione pandemica, a fronte di necessità contingenti.

Il quadro normativo sovra esposto ha permesso di affrontare, nell'ambito del secondo Capitolo, il tema della legittimità costituzionale dell'obbligo vaccinale per il Covid-19, previsto prima per gli operatori sanitari e poi esteso ad altre categorie di soggetti, particolarmente esposti al contagio. In tal senso, è stato visto come la vaccinazione ha rappresentato una misura di prevenzione fondamentale per contenere la diffusione dell'infezione da SARS-CoV-2.

Ed è sulla base di tale premessa che la Corte ha affrontato il problema della compatibilità costituzionale di tale specifico "trattamento sanitario" con la libertà di autodeterminazione sanitaria. Si è visto come la scelta del legislatore deve essere sempre guidata dal canone della proporzionalità, che impone allo Stato di "preservare un adeguato spazio per un rapporto con i cittadini basato sull'informazione, sul confronto e sulla persuasione", e che, nel caso si decida per l'imposizione di un trattamento sanitario, assegna al legislatore il dovere di "calibrare variamente le misure, anche sanzionatorie", volte a garantire la sua effettività in ragione delle diverse condizioni sanitarie ed epidemiologiche, accertate dalle autorità preposte, e delle acquisizioni, sempre in evoluzione, della ricerca medica.

Ebbene, nell'avallare l'operato del legislatore, la Corte valorizza un metodo che si rifà ai principi dell'*Evidence Based Medicine* (EBM), ben consapevole che in un

contesto caratterizzato da un ineliminabile margine di incertezza scientifica il giudice non può soppesare qualsiasi opinione, dovendosi piuttosto fondare sulle fonti di informazione ufficiali ovvero, come ad esempio, quelle dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

In tempi di pandemia, è la scienza, pertanto, a dover guidare le scelte del legislatore, soprattutto al fine di soppesare rischi e benefici dell’introduzione di un determinato vaccino nel mercato. Ma questa scienza ad alta velocità, ingaggiata dall’emergenza, deve essere monitorata e “regolata” dalle autorità di controllo nazionali ed europee.

È proprio nella consapevolezza del ruolo della scienza, che l’Unione Europea, si è mossa, dando avvio ad una riforma farmaceutica epocale, che nasce dalla proposta di un nuovo regolamento della Commissione europea in data 26 aprile 2023, con l’intento di garantire il giusto equilibrio tra la promozione dell’innovazione e la garanzia dell’accesso dei pazienti a farmaci a prezzi accessibili in tutta l’UE, dimostrando ancora una volta che l’UE può adattarsi alle nuove realtà globali.

BILIOGRAFIA

ALLEGRETTI U., *Il trattamento dell'epidemia di "coronavirus" come problema costituzionale e amministrativo*, in *Forum di Quaderni costituzionali*, 25 marzo 2020, 2;

AMOROSO D. e PAPPONE M., *La Corte costituzionale sul rapporto tra le fonti primarie e secondarie nel contesto dell'emergenza pandemica da Covid-19*, in *Ius In Itinere*, 18 marzo 2023;

ANDREONI A., *Diritti sociali fondamentali ed equilibrio di bilancio*, in *Riv. giur. lav.*, 2017, II, 207;

ANTONELLI V., *La garanzia dei livelli essenziali di assistenza nei primi 40 anni del SSN*, in <http://www.federalismi.it/nv14/articolo-documento.cfm?Artid=36057>;

ANTONINI L., *Il diritto alla salute e la spesa costituzionalmente necessaria*, in <http://www.federalismi.it/nv14/articolo-documento.cfm?Artid=35200>

ANTONINI L., *La Corte costituzionale a difesa dell'autonomia finanziaria: il bilancio è un bene pubblico e l'equilibrio di bilancio non si persegue con tecnicismi contabili espropriativi*, in www.rivistaaic.it, 2018, fasc. 1;

ANZON DEMMIG A., *Una sentenza sorprendente - Alterne vicende del principio dell'equilibrio di bilancio nella giurisprudenza costituzionale sulle prestazioni a carico del pubblico erario*, in *Giur. costit.*, 2015, 551;

ARNAUDO L., PITRUZZELLA G., *La cura della concorrenza, l'industria farmaceutica tra diritti e profitti*, I capitelli, 2019;

AZZARITI G., *I limiti costituzionali della situazione d'emergenza provocata dal Covid-19*, in «*Questione Giustizia.it*», 27 marzo 2020;

BALBONI E., *Gli standard strutturali delle istituzioni di assistenza tra livelli essenziali e principi fondamentali*, in *Giur. costit.*, 2007, 4333;

BALDASSARRE A., *Diritti sociali*, in *Enc. Giur.*, XI, Roma, 1989, 25;

BALDUZZI R. (a cura di), *Cittadinanza, Corti e salute*, Cedam, Padova, 2007, X-358;

BALDUZZI R., *Salute (diritto alla)*, in S. CASSESE (dir.), *Dizionari di diritto pubblico*, VI, Milano, 2006;

BALDUZZI R., SERVETTI D., *La garanzia costituzionale del diritto alla salute e la sua attuazione nel servizio sanitario nazionale*, in R. BALDUZZI G. CARPANI (a cura di) *Manuale di diritto sanitario*, Bologna, 2013;

BANCHERO A., *I livelli essenziali delle prestazioni nell'ambito dei servizi alla persona: dalla tutela della salute alla protezione sociale*, in *Quaderni regionali*, 2008, 461;

BASCHERINI G., *La doverosa solidarietà costituzionale e la relazione tra libertà e responsabilità*, in *Dir. pubbl.*, 2018, 2, 245;

BELLAGAMBA G., CARITI G. e DEL RE A., *La tutela della salute - Trattamenti sanitari e responsabilità nella giurisprudenza costituzionale, civile, penale e amministrativa*, Giuffrè, Milano, 2004, VIII-176;

BELLAGAMBA G., CARITI G. e DEL RE A., *La tutela della salute - Trattamenti sanitari e responsabilità nella giurisprudenza costituzionale, civile, penale e amministrativa*, Giuffrè, Milano, 2004, VIII-176

BELLOMO E., *L'emergenza sanitaria Covid-19: l'impatto della decretazione d'urgenza sulla sperimentazione di farmaci ad uso compassionevole*, in *Rivista interdisciplinare sul Diritto delle Amministrazioni Pubbliche*, CERIDAP Fascicolo 4/2020, 13;

BERGO M., *I nuovi livelli essenziali di assistenza - Al crocevia fra la tutela della salute e l'equilibrio di bilancio*, in www.rivistaaic.it, 2017, fasc. 2;

BERGO M., *Il diritto sociale frammentato - Principio di sussidiarietà e assistenza sociale*, Cedam, Padova, 2013

BERTANINI B., *Tutela della salute, principio di precauzione e mercato del medicinale*, Torino, 2016;

BERTOLINI F., *Valore della libertà, valore della vita, diritto di rinunciare alle cure, diritto di morire*, in *Riv. AIC*, n. 4/2019, 314;

BIANCO G., *Persona e diritto alla salute*, Wolters-Kluwer-Cedam, Milano-Padova, 2018;

BIGNAMI M., *Chiacchiericcio sulle libertà costituzionali al tempo del coronavirus*, in *Questione Giustizia*, 7 aprile 2020, 11

BIN G., *Farmaci e diritti*, in *BioLaw Journal – Rivista di BioDiritto*, n. 1/2015, 1;

BOGGERO G., *Le “more” dell'adozione dei dpcm sono “ghiotte” per le Regioni. Prime osservazioni sull'intreccio di poteri normativi tra Stato e Regioni in tema di Covid-19*, in *Diritti regionali*, n. 1/2020, 2;

BORRAS/ KOUTULAKIS/WENDLER, *European agencies and input legitimacy: EFSA, EMEA and EPO in the post-delegation phase*, in *Journal of European Integration*, 2007, 583;

BUSATTA L., *Giustizia costituzionale e obblighi vaccinali: alla Corte l'occasione, in cinque tempi, per consolidare il proprio orientamento*, in *Osservatorio costituzionale AIC*, fasc. 4/2023;

CANDIDO A., *Poteri normativi del Governo e libertà di circolazione al tempo del COVID-19*, in *Forum di Quaderni costituzionali*, 10 marzo 2020;

CANESTRARI S., *Una sentenza “inevitabilmente infelice”: la “riforma” dell'art. 580 c.p. da parte della Corte costituzionale*, in *Riv. it. dir. proc. pen.* 2019, 4, 2159;

CAPRINO L., *Il farmaco settemila anni di storia, dal rimedio empirico alle biotecnologie*, Armando editore, 2011;

CARAVITA B., *Diritto dell'ambiente*, Bologna, 2005;

CARAVITA B., *L'Italia ai tempi del coronavirus: rileggendo la Costituzione italiana*, in *Federalismi.it*, n. 6 del 2020;

CARAVITA B., *Sui farmaci off label*, in *Ragiusan*, 2008, 256;

CARAVITA DI TORITTO B. – L. CASSETTI – A. MORRONE (a cura di), *Diritto dell'ambiente*, Bologna, 2016;

CARBONE L., *Ambiente, paesaggio e beni culturali e ambientali*, in www.federalismi.it, 2004;

CARDONE A., *La “normalizzazione” dell'emergenza. Contributo allo studio del potere extra ordinem del Governo*, Torino, Giappichelli, 2011

CAROCCIAF., *La responsabilità per danno da prodotto farmaceutico*, in *Annali della Facoltà Giuridica dell'Università di Camerino*, 2013, II, 123;

- CAROC CIAF., *La responsabilità per la produzione di farmaci e dispositivi medici*, in *La responsabilità del produttore*, a cura di ALPA, Milano, 2019, 531 s.;
- CAVASINO E., *La flessibilità del diritto alla salute*, Editoriale scientifica, Napoli, 2012;
- CAVINO M., *Covid-19. Una prima lettura dei provvedimenti adottati dal Governo*, in *Federalismi.it*, 18 marzo 2020, 4;
- CECCHETTI S., *La disciplina giuridica della tutela ambientale come «diritto dell'ambiente»*, in *federalismi.it*, n. 25, 2006;
- CEREA F., *Farmaci off label e sperimentazione clinica: l'emergenza covid-19 svela le potenzialità del dato normativo*, *BioLaw Journal*;
- CEVOLANI N., "Le procedure di autorizzazione a commercializzare il vaccino", in *Corriere Giuridico* 3/2021, 301;
- CHESSA O., *La costituzione della moneta. Concorrenza, indipendenza della banca centrale, pareggio di bilancio*, Napoli, Jovene, 2016;
- CHIEFFI L. (a cura di), *Il diritto alla salute alle soglie del terzo millennio - Profili di ordine etico, giuridico ed economico*, Giappichelli, Torino, 2003;
- CHIEFFI L. (a cura di), *Il diritto alla salute alle soglie del terzo millennio - Profili di ordine etico, giuridico ed economico*, Giappichelli, Torino, 2003;
- CINÀ G., *Principio di autodeterminazione e tutela della salute nel diritto privato regionale*, in *Nuova giur. civ.*, 2018, 279;
- CINÀ G., *Principio di autodeterminazione e tutela della salute nel diritto privato regionale*, in *Nuova giur. civ.*, 2018, 279
- CINTIOLI F., *Sul regime del lockdown in Italia (note sul decreto legge n. 19 del 25 marzo 2020)*, in *Federalismi.it*, 4;
- COCCONI M., *Il diritto alla tutela della salute*, Cedam, Padova, 1998;
- COGNO R., *Una proposta di articolazione dei livelli essenziali delle prestazioni (Lep) per l'assistenza*, in *Riv. dir. fin.*, 2010, I, 330;
- COLAPIETRO C., *Diritti costituzionali a prestazioni positive ed equilibrio di bilancio*, in *Giur. it.*, 1996, I, 3;
- CROSETTI A. - FERRARA R. - FRACCHIA F. - OLIVETTI RASON N., *Diritto dell'ambiente*, Bari, 2002;
- CUOCOLO L., *I diritti costituzionali di fronte all'emergenza Covid-19: la reazione italiana*, in *Federalismi.it*, 31 marzo 2020, 12, 30
- CUOCOLO L., *La tutela della salute tra neoregionalismo e federalismo - Profili di diritto interno e comparato*, Giuffrè, Milano, 2005;
- CUPELLI C., *Emergenza COVID-19: dalla punizione degli "irresponsabili" alla tutela degli operatori sanitari*, in «*Sistema Penale.it*», 30 marzo 2020
- CUPELLI C., *Il parlamento decide di non decidere e la Corte costituzionale risponde a sé stessa. La sentenza n. 242 del 2019 e il caso Cappato*, in *Sist. pen.*, n. 12/2019, 33;
- CUTTAIA F. G., *Il condizionamento finanziario del diritto sociale alla salute: fondamento e prospettive evolutive*, in <http://www.astrid-online.it/static/upload/protected/5053/505344e67467d421ddeb3dfc3e56d129.pdf>;
- D'ALFONSO G., *La tutela dell'ambiente quale «valore costituzionale primario» prima e dopo la riforma del Titolo V della Costituzione*, in F. LUCARELLI (a cura di), *Ambiente, territorio e beni culturali nella giurisprudenza costituzionale*, Napoli, 2006;

D'AMICO M., *Il “fine vita” davanti alla Corte costituzionale fra profili processuali, principi penali e dilemmi etici (Considerazioni a margine della sent. n. 242 del 2019)*, in *Oss. AIC*, n. 1/2020;

DE GÖTZEN S., *La disciplina in materia di ticket incidente sui livelli essenziali di assistenza sanitaria - Divieto di differenziazioni in melius?*, in *Regioni*, 2012, 1227;

DE NES M., *Emergenza Covid-19 e bilanciamento di diritti costituzionali: quale spazio per la legalità sostanziale?*, in *Biolaw Journal*, 16 marzo 2020, 5;

DELL'ERBA A. e FINESCHI V., *La tutela della salute - Compatibilità economiche e garanzie sociali*, Giuffrè, Milano, 1993;

DELL'ERBA A. e FINESCHI V., *La tutela della salute - Compatibilità economiche e garanzie sociali*, Giuffrè, Milano, 1993;

DI GIOVANNI L., *Tutela della salute e razionalizzazione della spesa pubblica secondo l'orientamento della Corte costituzionale*, in *Rass. dir. farmaceutico*, 2017, 1;

DONINI M., *Libera nos a malo. I diritti di disporre della propria vita per la neutralizzazione del male. Note a margine delle “procedure legittimanti l'aiuto a morire imposte da Corte cost. n. 242/2019*, in *Sist. pen.*, 2020;

DONNARUMMA M.R., *Il suicidio medicalmente assistito. Una scelta responsabile della Corte costituzionale di fronte all'immobilismo del parlamento*, in *Giurisprudenza penale web*, 2020, 1;

FERRARI G. F., MASSIMINO F., *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, Bari, 2015;

FILICE F. – LOCATI G.M., *Lo Stato democratico di diritto alla prova del contagio*, in *Questione Giustizia*, 27 marzo 2020, 5;

FOGLIA M., *Consenso e cura. La solidarietà nel rapporto terapeutico*, Torino, 2018;

FRANCARIO F., *L'emergenza Coronavirus e le misure straordinarie per il processo amministrativo*, in www.federalismi.it

GABRIELE F. – NICO A.M. (a cura di), *La tutela multilivello dell'ambiente*, Bari, 2005;

GALLO C.E., *Interventi per contrastare l'emergenza coronavirus in materia di giustizia amministrativa*, in www.giustamm.it, n. 3 – 2022;

GEHRING/KRAPOHL *Supranational regulatory agencies between independence and control: the EMEA and the authorization of pharmaceuticals in European Single Market*, in *Journal of European Public Policy*, 2007, 208;

GEMMA G., *Diritto a rifiutare cure ed interessi costituzionali diversi dalla salute pubblica*, in www.rivistaaic.it, 2017, fasc. 2;

GEMMA G., *Giurisprudenza costituzionale e scienza medica*, in A. D'Aloia (a cura di), *Bio-tecnologie e valori costituzionali. Il contributo della giustizia costituzionale*, Giappichelli, Torino, 2005;

GENESIN M. P., *La disciplina dei farmaci*, in *Salute e sanità*, (a cura di) R. Ferrara, in *Trattato di biodiritto*, (diretto da) S. RODOTÀ, P. ZATTI, Milano;

GIARDINA F., *Vita (dir. civ.)*, in *Enc. giur. Treccani*, vol. XXXVII, 1994, 2;

GIGLIONI F., *La riduzione dei livelli essenziali di assistenza secondo appropriatezza da parte delle regioni*, in *Giornale dir. amm.*, 2015, 529;

GIORDANO M., *Sui livelli essenziali di assistenza e la competenza delle regioni e delle province ad autonomia speciale*, in *Giust. amm.*, 2006, 307;

GIUNTA F., *L'insostenibile sofferenza del vivere. Le motivazioni della Corte costituzionale in materia di suicidio medicalmente assistito (sent. 242/2019)*, in *Discrimen*, 25 novembre 2019;

GIUPPONI T. F., *Il principio costituzionale dell'equilibrio di bilancio e la sua attuazione*, in *Quaderni costituzionali*, 2014, 51;

GNES M., *Farmaci*, in *Trattato di diritto amministrativo europeo*, parte speciale, II, (a cura di) M. P. CHITI, G. GRECO, Milano, 2007;

GOLA M., voce *Farmaci*, in *Dig. Disc. Pubbl.*, VI, Torino, 1991, 245;

GOTTI G., *La necessità in una società democratica degli obblighi vaccinali per i minori*, in *Osservatorio costituzionale*, 4/2021, 356;

GRASSI S. – CECCHETTI M. - ANDRONIO A. (a cura di), *Ambiente e diritto*, Firenze, 1999;

GRASSI S., *Ambiente e Costituzione*, in *Riv. Quad. Dir. Ambiente*, 2017;

GUERRA G. (2014), *La commercializzazione dei farmaci a confronto con gli usi off-label: il difficile bilanciamento tra tutela della salute e concorrenza*, in *Salute e Diritto*, Vol.15, n. 2, 100;

GUIGLIA G., *I livelli essenziali delle prestazioni sociali alla luce della recente giurisprudenza costituzionale e dell'evoluzione interpretativa*, Cedam, Padova, 2007;

IANNELLO C., *L'“interpretatio abrogans” dell'art. 32 della Costituzione*, Editoriale Scientifica, 2022;

KLESTA L., *Ricerca e sperimentazione in campo clinico e farmacologico*, in *La responsabilità in medicina*, (a cura di) BELVEDERE A., RIONDATO S., in *Trattato di biodiritto*, diretto da S. RODOTÀ, P. ZATTI, Milano, 2010, 567;

LANDES W.M., POSNER R.A., *The economic structure of intellectual property law*, Cambridge Massachusetts 2003;

LENTI L., PALERMO FABRIS E., ZATTI P. (a cura di), *I diritti in medicina - Parte V - La sperimentazione*, in S. RODOTÀ, P. ZATTI (a cura di), *Trattato di biodiritto*, Milano, 2011;

LO GIACCO M.L., *Vaccini obbligatori e obiezione di coscienza dei genitori*, in *Osservatorio costituzionale*, 3/2021, 272;

LUCIANI M., *Il sistema delle fonti del diritto alla prova dell'emergenza*, in *Liber amicorum* per Pasquale Costanzo;

LUCIANI M., *Salute, I, Diritto alla salute – dir. cost.*, in *Enc. giur.*, XXVII, Roma, Istituto dell'Enciclopedia Italiana, 199;

LUCIANI, *Salute, Il Diritto alla salute, dir. Cost.*, in *Enc. Giur.*, XXVII, Roma, 1991, 5;

LUYTEN J, BEUTELS P., *The Social Value of Vaccination Programs: Beyond Cost- Effectiveness*, in *Health Affairs*, vol. 35, n. 2, 2016, 214;

MAJONE/ SURDEJ, *Regulatory agencies in economic governance. The polish case in comparative perspective*, KICES Working Papers, n. 5, 2006;

MANTINI P., *Per una nozione costituzionalmente rilevante di ambiente*, in *Riv. giur. amb.*, 2006, 215;

MANTOVANI F., *I trapianti e la sperimentazione umana nel diritto italiano e straniero*, Cedam, Padova, 1974, 211;

MASSA M., *“Dati scientifici e discrezionalità politica nella legislazione sugli obblighi vaccinali”*, in *Corti supreme e salute*, 1/2023;

MASSARO A., *Questioni di fine vita e diritto penale*, Giappichelli, Torino, 2020;

- MASSIMINO F., *Recenti interventi normativi e giurisprudenziali in materia di prescrizione dei farmaci off label*, in *Danno e resp.*, 2010, 12, 1104;
- MAZZAROLLI L.A., “Riserva di legge” e “principio di legalità” in tempo di emergenza nazionale. in *Federalismi.it*, 23 marzo 2020;
- MERCATI L., *L'equilibrio di bilancio tra principi contabili e norme tecniche*, in *Giur. costit.*, 2017, 889;
- MERUSI F., *Limiti alla concorrenza e stati “recalcitranti”: il caso recente della direttiva “codice del farmaco” non recepita dall’ordinamento italiano e dal disegno di legge sugli emoderivati*, in *Sanità Pubblica e Privata* 11-12/04, 1063;
- MINGHETTI P., PALMIERI I., SELMIN F., *La terapia farmacologica in assenza di medicinali registrati per la patologia diagnosticata*, in *Riv. It. Med. Leg.*, 2007, fasc. 4, 993;
- MORANA D., *La salute nella costituzione italiana - Profili sistematici*, Giuffrè, Milano, 2002, IX-206;
- MORTATI C., *La tutela della salute nella Costituzione italiana*, in *Raccolta di scritti*, vol. III, Giuffrè, Milano, 1972, 436;
- NEGRONI A.A., *Sul concetto di “trattamento sanitario obbligatorio”*, in *Rivista AIC*, n. 4/2017;
- NOCCELLI M., *La lotta contro il coronavirus e il volto solidaristico del diritto alla salute*, in *Federalismi.it*, <https://www.federalismi.it/nv14/articolo-documento.cfm?Artid=41239>;
- OLIVETTI M., *Diritti fondamentali*, Giappichelli, Torino, 2020;
- PACE A., *Problemativa delle libertà costituzionali*, p.te generale, III ed. agg., Padova 2003, 83;
- PALLANTE F., *Protezione dei soggetti deboli: dall'inderogabilità dei diritti all'inderogabilità dell'equilibrio di bilancio?* in *Famiglia e dir.*, 2015, 1133;
- PANI L., *Off label: disciplina italiana piena di zone d'ombra*, in *Il Sole24Ore*, 21 marzo 2014;
- PANZERA C., *I livelli essenziali delle prestazioni fra sussidiarietà e collaborazione*, in *Regioni*, 2010, 941;
- PANZERA C., *I livelli essenziali delle prestazioni secondo i giudici comuni*, in *Giur. costit.*, 2011, 3371;
- PAPPONE M., *I rischi di una confusione semantica ai tempi dell'emergenza Coronavirus tra Decreti legge, ordinanze, DPCM e Circolari*, in *Ius In Itinere*, 28 marzo 2020;
- PELAGATTI G., *I trattamenti sanitari obbligatori*, CISU, Roma, 1995;
- PENASA S., *La «ragionevolezza scientifica» delle leggi nella giurisprudenza costituzionale*, in *Quad. cost.*, 2009, 817;
- PENASA S., *Obblighi vaccinali: un itinerario nella giurisprudenza costituzionale comparata*, in *Quad. cost.*, 2018/1, 47;
- PERMANAND/VOS, *Between Health and the Market: the roles of the European Medicines Agency and European Food Safety Authority*, Maastricht Faculty of law Working Paper 2008/4;
- PESARESI E., *La «determinazione dei livelli essenziali delle prestazioni» e la materia «tutela della salute»: la proiezione indivisibile di un concetto unitario di cittadinanza nell'era del decentramento istituzionale*, in *Giur. costit.*, 2006, 1733;
- PEZZINI B., *Il diritto alla salute: profili costituzionali*, in *Dir. Soc.*, 1983, 25;

- PICIOCCHI C., *Libertà terapeutica e “medicine non convenzionali”: definizione e confini*, in *I diritti in medicina*, (a cura di) L. LENTI, E. PALERMO FABRIS, P. ZATTI, in *Trattato di biodiritto*, (diretto da) S. RODOTÀ, P. ZATTI, Milano, 2010, 328;
- PILLA F. S., *Vincolo di bilancio e garanzie dei Lea (livelli essenziali di assistenza)*, in *Sanità pubbl. e privata*, 2015, fasc. 4, 29;
- PILLA F. S., *Vincolo di bilancio e garanzie dei Lea (livelli essenziali di assistenza)*, in *Sanità pubbl. e privata*, 2015, fasc. 4, 29;
- PINELLI C., *Il precario assetto delle fonti impiegate nell'emergenza sanitaria e gli squilibrati rapporti fra Stato e Regioni*, in *Astrid Rassegna*, n. 5/2020, 3;
- PINTO M., *La tremendissima lezione del Covid-19 (anche) ai giuristi*, in «*Questione Giustizia.it*», 18 marzo 2020;
- PIRA A., *L'uso off-label dei medicinali: un'agenda per il dopo-Covid-19*, in *quotidianosanità.it*, 9 aprile 2020;
- PIRAS E., *Fondi sanitari integrativi e livelli essenziali di assistenza nella sanità pubblica*, in *Riv. dir. banc.*, 2017, vol. I;
- POCAR F., *Commentario breve ai Trattati della Comunità e dell'Unione Europea*, Padova, 2001;
- POCAR F., *Il ravvicinamento delle legislazioni nazionali nella Comunità economica europea*, in *La sfida europea* (a cura di) M. MISTRI, M. PAPISCA, Padova;
- POLITI F., *Il diritto alla salute fra esigenze di bilancio, tutela delle competenze regionali ed incomprimibilità dei livelli essenziali*, in *Corti supreme e salute*, 2018, 39
- POLITI F., *La razionalizzazione del ssn nel 1999*, in *Corti supreme e salute*, 2018, 575;
- POLITI F., *L'obbligo di vaccinazione per operatori sanitari ospedalieri afferisce alla «organizzazione dei servizi sanitari»?* in *Corti supreme e salute*, 2019, 411
- PORENA D., *La protezione dell'Ambiente tra Costituzione italiana e «Costituzione globale»*, Torino, 2009;
- PURNHAGEN, *Competition of agencies in european pharmaceutical law- Does it exists, is it desirable and how to handle it?* in *European Journal of Risk Regulation*, 2010, 227;
- PURPURA, *Responsabilità del produttore per danno da vaccino e onere della prova*, in, 2018, 818.
- RIGO E., *Le restrizioni alla libertà di movimento ai tempi del Covid-19*, in «*Questione Giustizia.it*», 30 marzo 2020;
- RISICATO L., *La Consulta e il suicidio assistito. L'autodeterminazione “timida” fuga lo spettro delle chine scivolose*, in *Leg. pen.*, 16 marzo 2020;
- RIVERA I., *La comparazione giuridica nel concetto di «salute»: possibili scenari evolutivi alla luce della giurisprudenza costituzionale e sovranazionale*, in *Riv. it. medicina legale*, 2017, 117;
- RONGA U., *L'emergenza in parlamento, attraverso e oltre la pandemia*, Napoli, Editoriale scientifica, 2022;
- RONGA U., *Il Governo nell'emergenza “permanente”: le modalità della produzione normativa*, in S. Staiano (a cura di), *Nel ventesimo anno del terzo millennio. Sistemi politici, istituzioni economiche e produzione del diritto al cospetto della pandemia da Covid-19*, Napoli, Editoriale Scientifica, 2020;

RONGA U., *Il Governo nell'emergenza (permanente). Sistema delle fonti e modello legislativo a partire dal caso Covid-19*, in *Nomos*, 1, 2020.

ROSSI S., *Lezioni americane. Il bilanciamento tra interesse della collettività e autonomia individuale in materia di vaccini*, in *Riv. trim. dir. pubbl.*, 2018, 2;

RUGGERI A., *Il coronavirus contagia anche le categorie costituzionali e ne mette a dura prova la capacità di tenuta*, in «*Diritti Regionali.it*», 21 marzo 2020;

RUGGERI A., *Rimosso senza indugio il limite della discrezionalità del legislatore, la Consulta dà alla luce la preannunciata regolazione del suicidio assistito (a prima lettura di Corte cost. n. 242 del 2019)*, in *Giustizia insieme*, 27 novembre 2019.

SACKETT D., in *Evidence-based medicine Semin Perinatol*, 1997;

SERVETTI D., “*Riserva di scienza e tutela della Salute*”, Pisa, 2019;

SIMONA C., *Il cosiddetto “metodo stamina”: cronistoria, giurisprudenza e esperienze casistiche personali*, in *Riv.It.Med.Leg.*, fasc.1, 2016.

SIMONCINI A. – LONGO E., Art. 32, in R. BIFULCO-A. CELOTTO-M. OLIVETTI (a cura di), *Commentario alla Costituzione*, vol. I, Utet, Torino, 2006, 667-668.

SIMONCINI A. –LONGO E., Art. 32, in R. BIFULCO, A. CELOTTO, M. OLIVETTI (a cura di), *Commentario alla Costituzione*, I, Torino, 2006, 655;

STRAZZA G., *Sull'uso off-label dell'idrossiclorochina per il trattamento del COVID-19*, in *Giustizia insieme*, 2021;

SUCCIO R., *Il principio dell'equilibrio di bilancio di cui all'art. 81 cost. e la Corte costituzionale: un primo (complesso) approccio*, in *Dir. economia*, 2015, 715;

THALER R.H., SUNSTEIN C.R., *Nudge. Improving decisions about health, wealth and happiness*, New Heaven 2008; trad. it. di A. OLIVIERI, *Nudge. La spinta gentile. La nuova strategia per migliorare le nostre decisioni su denaro, salute, felicità*, Feltrinelli Editore, Milano, 2009;

TOMASI M., *La proporzionalità degli obblighi vaccinali nella lettura della Corte Edu*, in *Quad. cost.*, 2021, 445:

TORCHIA L., *Il governo delle differenze. Il principio di equivalenza nell'ordinamento europeo*, Bologna, 2006;

TRABUCCO D., *Sull'(ab)uso dei decreti del Presidente del Consiglio dei Ministri al tempo del Coronavirus: tra legalità formale e legalità sostanziale*, in *Astrid Rassegna*, n. 5/2020

TRABUCCO F.R., *Prime note al D.P.C.M. 8 marzo 2020: con l'emergenza Coronavirus la gerarchia delle fonti diventa un optional*, in www.lexitalia.it;

TROPEA G., *Il Covid-19, lo Stato di diritto, la pietas di Enea*, in *Federalismi.it*, 18 marzo 2020, 10;

UBERTINI C., *I livelli essenziali di assistenza sanitaria e l'effettività del diritto alla salute*, in *Giornale dir. amm.*, 2006, 505.

URBANO G., *Equilibrio di bilancio e governance sanitaria*, Cacucci, Bari, 2016;

URBANO G., *La «resilienza» dei diritti fondamentali: riflessioni a cinque anni dalla costituzionalizzazione del principio dell'equilibrio di bilancio*, in *Dir. e processo amm.*, 2017, 2023;

VALENTI P., *Il diritto ad autodeterminarsi: il “fine vita” nella giurisprudenza della Corte europea dei diritti dell'uomo*, in *Dirittifondamentali.it*, fasc. 1/2022;

VILLA F., JOMMI C., GENAZZAN A., ANTIGNANI S., MONTILLA S. e MELAZZIN M., *Accesso precoce al mercato: dalle approvazioni condizionate di*

EMA agli accordi negoziali particolari di AIFA, in Global & Regional Health Technology Assessment, Volume 2018.