

La ricerca di soluzioni diagnostiche e terapeutiche per far fronte all'emergenza pandemica da Covid-19. Il ruolo propulsivo dell'Agenzia europea per i medicinali: profili giuridici e regolatori

di Vincenzo Salvatore

Abstract: Looking for diagnostic and therapeutic solutions to face Covid-19 pandemic emergency. The propulsive role of the European Union: legal and regulatory issues –

After some preliminary considerations on the nature of the public health emergency situation generated by the Covid-19 pandemic and on the role and remit of responsible European institutions and bodies, the essay will focus on the initiatives taken by the European Medicines Agency (EMA) to foster clinical research and development and to speed up availability of vaccines and other medicinal products for the prevention and treatment of Corona virus disease. Consideration will be given to the initiatives taken by the EMA to foster international cooperation between medicines regulatory authorities in countering the global Covid-19 pandemic. Limits and conditions for either *off-label* or compassionate use of already available medicinal products, pending the availability of vaccines and in order to address otherwise unmet patients' needs, will also be addressed.

2309

Keywords: European Union, Pandemic, European Medicines Agency, Vaccines, Off-label use.

1. Premessa: le competenze attribuite alle istituzioni e agli organismi dell'Unione europea per far fronte ad emergenze sanitarie

Come è noto, le competenze attribuite all'Unione europea in materia di sanità pubblica sono di natura meramente complementare rispetto alle competenze degli Stati. L'adozione di norme e di provvedimenti finalizzati alla tutela della salute pubblica resta infatti una competenza prevalentemente domestica, rispetto alla quale il ruolo dell'Unione europea è oggi limitato a una funzione pressoché esclusivamente di coordinamento¹. A conferma di ciò, l'art. 168 del Trattato sul funzionamento dell'Unione europea (TFUE), dopo aver (ri)affermato² il principio che: “*Nella definizione e attuazione di tutte le politiche ed attività dell'Unione è garantito un livello elevato di protezione della salute umana*”, stabilisce che l'azione dell'Unione “completa” le politiche nazionali. La stessa norma prevede poi, per quanto qui più specificamente rileva, che detta azione comprende, in particolare, “*la lotta contro i*

¹ Cfr.: F. Bestagno, *La tutela della salute tra competenze dell'Unione europea e degli Stati membri*, in *Studi sull'integrazione europea*, 2017, 317-342.

² Tale principio è già enunciato nell'art. 6, lett. a), del TFUE che attribuisce all'Unione la competenza a svolgere “*azioni intese a sostenere, coordinare o completare l'azione degli Stati membri ... [per quanto attiene, inter alia,] ... tutela e al miglioramento della salute umana*”.

grandi flagelli, favorendo la ricerca sulle loro cause, la loro propagazione e la loro prevenzione” nonché, a seguito di una modifica a tale disposizione introdotta dal Trattato di Lisbona di cui solo oggi è possibile apprezzarne appieno la portata, “*la sorveglianza, l’allarme e la lotta contro gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero*”. E si ritiene che tale locuzione non possa generare alcun dubbio interpretativo in ordine alla possibilità di ricomprendere nel proprio ambito di applicazione situazioni di pandemia, come quella dichiarata dall’Organizzazione mondiale della sanità (OMS) l’11 marzo 2020³.

Giova inoltre segnalare come l’art. 35 della Carta dei diritti fondamentali dell’Unione europea, a cui è attribuito lo stesso valore delle disposizioni contenute nei trattati (art. 6 TUE), preveda che nella definizione e nell’attuazione di tutte le politiche e le attività dell’Unione debba essere garantito “*un livello elevato di protezione della salute umana*”.

Tuttavia, proprio in ragione della ricordata natura complementare attribuita all’Unione europea in materia di tutela della salute pubblica e conformemente a quanto stabilito dall’art. 2(5) del TFUE, le istituzioni dell’Unione europea non possono adottare atti giuridicamente vincolanti che comportino un’armonizzazione delle disposizioni legislative e regolamentari degli Stati membri.

Per quanto attiene alla tutela e al miglioramento della salute umana, secondo la ricordata definizione fornita dall’art. 6(a) del TFUE, la competenza attribuita all’Unione europea è pertanto, per così dire, depotenziata, consentendole di intervenire solo “a supporto”, con misure di coordinamento o atti aventi efficacia meramente esortativa, rispetto a provvedimenti normativi più incisivi, che continuano a rimanere nell’alveo della *domestic jurisdiction* degli Stati membri. Per un esempio tipico, si consideri la raccomandazione adottata dal Consiglio nel dicembre 2018, finalizzata a rafforzare la collaborazione sulle malattie a prevenzione vaccinale ed intesa a migliorare il coordinamento sul fronte dell’approvvigionamento, sostenere la ricerca e l’innovazione e rafforzare la collaborazione europea sulle malattie a prevenzione vaccinale, nonché a contrastare la crescente riluttanza da parte dell’opinione pubblica nei confronti dei vaccini. Con tale raccomandazione, gli Stati membri sono stati sollecitati a definire e attuare piani nazionali di vaccinazione, con iniziative volte a migliorare

³ Cfr.: *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020*. La dichiarazione risulta fondata sulla valutazione della minaccia transfrontaliera in considerazione del numero dei pazienti contagiati e sul numero degli Stati coinvolti dalla diffusione del virus (“*In the past two weeks, the number of cases of COVID-19 outside China has increased 13-fold, and the number of affected countries has tripled. There are now more than 118,000 cases in 114 countries, and 4,291 people have lost their lives. ... WHO has been assessing this outbreak around the clock and we are deeply concerned both by the alarming levels of spread and severity, and by the alarming levels of inaction. We have therefore made the assessment that COVID-19 can be characterized as a pandemic*”). Per il testo integrale della comunicazione, cfr.: www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020.

la copertura vaccinale, e ad introdurre controlli di routine sullo stato dei vaccini⁴.

Diverso il ruolo attribuito nel perseguimento della miglior tutela della salute ad organismi decentrati dell'Unione, segnatamente al Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) con sede a Stoccolma, ed all'Agenzia europea per i medicinali (EMA), che ha recentemente trasferito la propria sede da Londra ad Amsterdam in conseguenza della Brexit. Il primo, istituito nel 2004⁵, ha per finalità istituzionale il rafforzamento delle difese dell'Europa contro le malattie infettive, la seconda, che ha iniziato la propria attività nel 1995⁶, è invece competente a valutare la qualità, sicurezza ed efficacia dei farmaci innovativi, inclusi i vaccini, al fine del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di nuovi farmaci (ovvero, qualora ciò si renda necessario, della sospensione o revoca per i farmaci già autorizzati).

2. Procedura di valutazione accelerata, autorizzazione all'immissione in commercio condizionata e uso compassionevole

2311

La procedura di valutazione scientifica di un nuovo farmaco, prodromica al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) è estremamente articolata e complessa e si articola su un lasso di tempo non inferiore ai 210 giorni, (ai quali si aggiungono 67 giorni riservati alla Commissione per emettere la decisione relativa all'AIC), suscettibile di dilatarsi ulteriormente qualora, nel corso della stessa, si renda necessaria una sospensione (c.d. *clock stop*) al fine di consentire all'azienda richiedente di fornire ulteriori chiarimenti o informazioni che il comitato scientifico competente a valutare il dossier presentato dal richiedente a corredo della domanda di AIC ritenesse necessario acquisire.

È evidente che se l'arco di tempo previsto per effettuare un'analisi accurata dei requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia ai fini di poter considerare adeguatamente il rapporto rischio/beneficio del nuovo farmaco sottoposto a valutazione, il tempo normalmente necessario per concludere tale procedura mal si concilia con l'esigenza, talora impellente, come in caso di pandemia, di consentire

⁴ Raccomandazione del Consiglio del 7 dicembre 2018 relativa al rafforzamento della cooperazione nella lotta contro le malattie prevenibili da vaccino, in *GUUE*, C 466 del 28 dicembre 2018, 1-7.

⁵ Regolamento (CE) N. 851/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 21 aprile 2004 con il quale si crea un Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie, in *GUUE*, L 142 del 30 aprile 2004, 1-11. Ulteriori informazioni sul ruolo e le competenze attribuite all'ECDC possono essere tratte dal sito istituzionale: www.ecdc.europa.eu.

⁶ 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. Il Regolamento 2309/93 è stato successivamente abrogato dal Regolamento (CE) 726/2004, quest'ultimo poi più volte modificato, che ha fra l'altro aggiornato il nome dell'Agenzia. V. Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali, in *GUUE*, L 136 del 30 aprile 2004, 1-33. Anche per quanto concerne l'Agenzia europea per i medicinali, maggiori informazioni sul ruolo e le competenze attribuite dal regolamento istitutivo sono ricavabili dal sito istituzionale: www.ema.europa.eu.

al più presto la disponibilità di vaccini o altri farmaci idonei a soddisfare esigenze terapeutiche di pazienti affetti da patologie serie e potenzialmente letali, rispetto alle quali non esistono sul mercato altre soluzioni terapeutiche.

A tal fine, l'art. 14(9) del Regolamento 726/2004 prevede che, con domanda motivata: *“All'atto della presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali per uso umano di elevato interesse per la salute pubblica e in particolare sotto il profilo dell'innovazione terapeutica, il richiedente può chiedere una procedura di valutazione accelerata”*. Qualora la domanda venga accolta – e non vi è dubbio che ciò si verifichi nell'ipotesi di domande di rilascio di AIC per quanto riguarda i vaccini per il Covid-19 – la durata della procedura di valutazione viene ridotta da 210 a 150 giorni.

Un'altra opzione per accelerare la disponibilità dei vaccini è offerta dalla possibilità di richiedere un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata (*conditional marketing authorisation*). L'art. 14-bis del Regolamento 726/2004, dispone infatti che. *“In casi debitamente giustificati, per rispondere a esigenze mediche insoddisfatte dei pazienti, può essere rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio, prima della presentazione di dati clinici dettagliati, per medicinali volti a trattare, prevenire o diagnosticare malattie gravemente invalidanti o potenzialmente letali, a condizione che i benefici derivanti dalla disponibilità immediata sul mercato del medicinale in questione superino il rischio dovuto al fatto che sono tuttora necessari dati supplementari. In situazioni di emergenza l'autorizzazione all'immissione in commercio di tali medicinali può essere rilasciata anche in assenza di dati preclinici o farmaceutici completi”*. Al fine di fugare possibili perplessità interpretative e prevenirne il ricorso abusivo, la medesima disposizione precisa poi che: *“per esigenze mediche insoddisfatte si intende una patologia per la quale non esiste un metodo soddisfacente di diagnosi, prevenzione o trattamento autorizzato nell'Unione o, anche qualora tale metodo esista, in relazione alla quale il medicinale in questione apporterà un sostanziale vantaggio terapeutico a quanti ne sono affetti”*. Rimane in ogni caso inderogabile l'obbligo di dimostrare il rapporto favorevole rischio/beneficio e la capacità del richiedente di integrare la documentazione con i dati mancanti. E proprio in considerazione di ciò l'autorizzazione condizionata (dove la condizione risolutiva consiste nella produzione dei dati completi ai fini di una loro opportuna valutazione) ha durata limitata ad un anno (in luogo dei cinque applicabili alle AIC ordinarie), ancorché rinnovabile.

In aggiunta alle due procedure di *fast track* sopra sintetizzate, sfocianti entrambe nel rilascio di un AIC quale presupposto per poter accedere al farmaco, è opportuno ricordare che, anche prima ed in assenza di autorizzazione e possibile rendere disponibile l'impiego di un vaccino ricorrendo all'uso compassionevole. Con tale ultima locuzione, che si rinviene nel dettato dell'art. 83 del Regolamento 726/2004, si intende la messa a disposizione, per motivi umanitari, di un medicinale innovativo ad un gruppo di pazienti affetti da una malattia cronica o gravemente invalidante o la cui malattia è considerata potenzialmente letale – ed in quest'ultima categoria rientra il Covid-19 – e che non possono essere curati in modo soddisfacente con un medicinale autorizzato. Perché si possa ricorrere

all'uso compassionevole il medicinale in questione, nel nostro caso non solo il vaccino ma anche eventuali altri medicinali già in commercio di cui si stia sperimentando l'efficacia terapeutica nel fronteggiare il Covid-19, deve essere oggetto di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ovvero essere sottoposto a sperimentazione clinica. Ancorché spetti alle autorità nazionali competenti (in Italia all'Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA) rendere disponibile un medicinale per uso compassionevole, qualora uno Stato membro dell'Unione intenda avvalersi di tali possibilità, deve notificarlo all'EMA che, sentito il fabbricante o il richiedente, potrà adottare pareri sulle condizioni di impiego, sulle condizioni di distribuzione e sui pazienti destinatari, di cui gli Stati dovranno tener conto.

3. Le iniziative assunte dall'Agenzia europea per i medicinali per fronteggiare il Covid-19

Sin dai primi giorni dell'emergenza pandemica, l'Agenzia europea per i medicinali non si è fatta cogliere impreparata, assumendo una serie di iniziative finalizzate ad agevolare l'individuazione di idonee soluzioni idonee a fronteggiare la diffusione del contagio da Covid-19. La tempestiva reazione dell'EMA è stata agevolata dalla lungimirante adozione, alla fine del 2018, di uno specifico piano per affrontare le minacce sanitarie emergenti⁷. Tale documento, che segna l'evoluzione del precedente piano dell'Agenzia per la pandemia adottato nel 2006, prende le mosse dalla decisione adottata dall'Unione europea nel 2013 relativa alle gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero⁸.

Il piano definisce quattro livelli di intervento che dovranno essere attivati a seconda della gravità dell'emergenza. In particolare, il quarto livello, quello relativo alle crisi sanitarie, viene attivato a seguito della dichiarazione, da parte dell'OMS o della Commissione europea, dello stato di emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale (*Public Health Emergency of International Concern - PHEIC*) ovvero di pandemia.

Obiettivo del piano è quello di definire le iniziative appropriate che EMA dovrà adottare in caso di emergenza sanitaria, articolate e proporzionate in considerazione della gravità della situazione, al fine di assicurare il coordinamento delle attività scientifiche e regolatorie attraverso il coinvolgimento di tutti i soggetti interessati (EMA, autorità nazionali competenti, ECDC, laboratori ufficiali per il controllo dei medicinali); gestire e coordinare le attività regolatorie relative alla valutazione, autorizzazione e sorveglianza dei farmaci idonei ad affrontare la patologia (vaccini ed antivirali in caso di pandemia); aggiornare gli altri interlocutori istituzionali (ECDC, Commissione europea, autorità nazionali competenti) sulle procedure di valutazione dei suddetti farmaci nonché coordinare

⁷ *EMA plan for emerging health threats*, 10 December 2018, Doc. Ref. EMA/863454/2018, www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-plan-emerging-health-threats_en.pdf.

⁸ Decisione n. 1082/2013/UE del Parlamento europeo e del Consiglio del 22 ottobre 2013 relativa alle gravi minacce per la salute a carattere transfrontaliero e che abroga la decisione n. 2119/98/CE in *GUUE*, L 293 del 5 novembre 2013, 1-15.

gli aspetti regolatori di rilevanza sovranazionale (ad esempio per quanto riguarda l'uso compassionevole); nonché assicurare la tempestiva comunicazione delle informazioni rilevanti agli operatori sanitari, ai pazienti e alle altre autorità regolatorie, anche nel corso della procedura di valutazione.

In particolare, in caso di crisi sanitaria (quarto livello) è prevista la costituzione di gruppi di lavoro *ad hoc* ai quali viene demandato il coordinamento delle attività (*strategic team, responsive team*), nonché il coinvolgimento di strutture di supporto (*EMA Task Force - ETF*) e degli esperti chiamati a fornire consulenza scientifica (*scientific advisory groups - SAGs*). Viene inoltre attivato un piano di continuità operativa (*Business Continuity Plan - BCP*).

A seguito della dichiarazione da parte dell'OMS dello stato di emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale⁹, l'EMA si è quindi prontamente attivata, attuando le misure previste dal quarto livello del piano per affrontare le emergenze sanitarie sopra ricordate, concentrando la propria strategia sul perseguimento dei tre seguenti principali obiettivi: stimolare la sperimentazione clinica al fine di accelerare la valutazione e il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei vaccini; valutare l'idoneità di farmaci già autorizzati per altre indicazioni terapeutiche a trattare le patologie dei pazienti contagiati da Covid-19, adottare le misure necessarie a prevenire situazioni di carenza (*shortage*) di medicinali una volta che i primi vaccini saranno disponibili sul mercato.

Alla base di tale strategia la necessità di velocizzare ogni fase del percorso regolatorio, in modo che i medicinali idonei a prevenire o a trattare le patologie da Covid-19 possano essere resi disponibili al più presto possibile, senza peraltro sacrificare il processo di valutazione inteso ad assicurare il rispetto dei requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia dei relativi medicinali¹⁰.

A tal fine, in relazione ai prodotti in fase di sviluppo che si trovano ancora nelle fasi iniziali della sperimentazione clinica o prima della presentazione di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, è stato previsto un meccanismo di *fast track* per i servizi di consulenza scientifica (*scientific advice*), riducendo i tempi procedurali dai consueti 40-70 giorni ad un massimo di 20 giorni e prevedendone l'erogazione a titolo gratuito. Nel fornire tale consulenza, l'EMA intende così offrire agli sviluppatori degli orientamenti sulle caratteristiche e la metodologia che dovrà essere seguita nella conduzione degli studi oggetto della sperimentazione clinica per generare dati affidabili¹¹.

⁹ Il 30 gennaio 2020, dopo la seconda riunione del Comitato di sicurezza, il Direttore generale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato il focolaio internazionale di Covid-19 un'emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale (*Public Health Emergency of International Concern - PHEIC*), come sancito nel Regolamento sanitario internazionale (*International Health Regulations, IHR, 2005*).

¹⁰ *EMA initiatives for acceleration of development support and evaluation procedures for COVID-19 treatments and vaccines*, 4 May 2020, Doc. Ref. EMA/213341/2020, www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-initiatives-acceleration-development-support-evaluation-procedures-covid-19-treatments-vaccines_en.pdf.

¹¹ Per un approfondimento delle tematiche connesse al coordinamento degli studi clinici nella ricerca di vaccini e soluzioni terapeutiche per fronteggiare il Covid-19, v. H-G. Eichler, M. Cavaleri, H. Enzmann, F. Scotti, B. Sepodes, F. Sweeney, S. Vamvakas, G. Rasi, *Clinical*

Analogamente a quanto previsto per la consulenza scientifica, sono stati ridotti a un massimo di 20 giorni, a fronte di un lasso di tempo che può normalmente estendersi fino a 120 giorni, i tempi necessari per la revisione dei piani di ricerca pediatrica (PIP), nonché, deciso l'assoggettamento a procedura di valutazione accelerata delle domande di rilascio di AIC e stabilito un meccanismo di valutazione a rotazione (*rolling review*) dei dati che si renderanno disponibili rispetto a farmaci promettenti, anche in anticipo rispetto alla loro inclusione nei dossier che dovranno essere presentati a corredo delle domande di rilascio di AIC formulate dalle aziende farmaceutiche interessate.

L'EMA si è inoltre impegnata ad accelerare i tempi anche per quanto riguarda le richieste di variazione di farmaci già autorizzati al fine di estenderne le indicazioni per includere Covid-19 (*repurposing*) ed a fornire supporto agli Stati membri per quanto concerne le decisioni relative alla possibilità di somministrare ai pazienti farmaci ancora in fase di sviluppo o per i quali la procedura di rilascio di autorizzazione all'immissione in commercio sia ancora in corso (*compassionate use*).

Il coordinamento di tutte le attività sopra indicate è stato affidato alla *task force* costituita il 31 marzo 2020 al fine soprattutto di accelerare i tempi di valutazione dei vaccini e delle possibili soluzioni terapeutiche idonee a prevenire e curare le patologie da Covid-19¹².

Come previsto, d'intesa con la Commissione e i rappresentanti di vertice delle autorità regolatorie nazionali (*Heads of medicines agency – HMA*), è stato infine attivato un piano di continuità operativa, contenente indicazioni per quanto attiene alle modalità di svolgimento e alle priorità da assegnare alle diverse procedure regolatorie inerenti alla valutazione dei farmaci¹³.

Da ultimo, in una comunicazione inviata alle altre istituzioni nonché alla Banca Europea per gli Investimenti, la Commissione europea ha presentato la strategia europea per accelerare lo sviluppo, la produzione e la distribuzione di vaccini contro Covid-19, sottolineando l'importanza di un'azione congiunta fra Stati membri e la necessità di mettere in atto iniziative volte ad assicurare la disponibilità su scala globale di vaccini sicuri ed efficaci in un lasso di tempo ragionevole al fine di assicurarne un accesso rapido ed equo nel rispetto dei requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia¹⁴.

Trials for COVID-19: Can we Better Use the Short Window of Opportunity?, in *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2020, ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cpt.1891.

¹² La composizione e il mandato attribuito alla *Task force COVID-19* sono stati definiti nel documento *Mandate, objectives and rules of procedure of the COVID-19 EMA pandemic Task Force (COVID-ETF)*, Doc. Ref. EMA/166423/2020, disponibile al seguente URL: www.ema.europa.eu/en/documents/other/mandate-objectives-rules-procedure-covid-19-ema-pandemic-task-force-covid-etf_en.pdf.

¹³ *European Medicines Agency European Medicines Regulatory Network COVID-19 Business Continuity Plan*, 28 May 2020, Doc. Ref. EMA/199630/2020, www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-regulatory-network-covid-19-business-continuity-plan_en.pdf.

¹⁴ European Commission, *Communication from the Commission to the European Parliament, the European Council, the Council and the European Investment Bank – EU Strategy for COVID-19*

4. La cooperazione internazionale con le altre autorità regolatorie

L'Agenzia europea per i medicinali e la rete europea delle autorità nazionali competenti (*European Medicines Regulatory Network – EMRN*), fin dai primi giorni mobilitatisi per adottare iniziative idonee a fronteggiare il Covid-19, non hanno tuttavia operato in considerazione della situazione determinatasi solo nel continente europeo, ma hanno attivamente concorso – anche grazie al ruolo propulsivo svolto dal Direttore esecutivo dell'EMA chiamato a presiederla – dalla Coalizione internazionale delle autorità regolatorie (*International Coalition of Medicines Regulatory Authorities – ICMRA*).

Particolare rilevanza assume infatti lo *statement* sul Covid-19 pubblicato il 28 aprile 2020¹⁵, con il quale i 25 enti regolatori aderenti, le 5 agenzie associate e l'OMS in qualità di osservatore¹⁶ hanno lanciato un appello inteso a sollecitare governi, istituti di ricerca, università, comitati etici e aziende farmaceutiche affinché venga data priorità a “studi clinici di grandi dimensioni, controllati e ben progettati, in grado di generare prove solide, necessarie durante il processo decisionale, per la sicurezza e l'efficacia delle possibili terapie per il Covid-19”.

Nel contesto della medesima comunicazione, viene inoltre sottolineata la necessità e l'importanza di un impegno collettivo e congiunto per garantire un accesso equo alle terapie e vaccini, sollecitando l'industria farmaceutica “sia a intensificare la cooperazione sia per lo sviluppo delle terapie che ad affrontare congiuntamente problemi di approvvigionamento di farmaci, carenze e diminuzione della capacità di produzione” per facilitare e accelerare lo sviluppo e la valutazione di terapie, dispositivi medici e possibili vaccini contro il Covid-19.

All'iniziativa dell'ICMRA va aggiunta l'attività svolta nell'ambito ed in collaborazione con l'OMS, il cui mandato, conformemente al Regolamento Sanitario Internazionale (*International Health Regulations - IHR*)¹⁷, strumento giuridico vincolante per gli Stati firmatari, è tra l'altro quello di esercitare una sorveglianza di sanità pubblica, coordinare l'azione internazionale al riguardo e, in caso di virus con potenziale pandemico, designare la fase in corso su una scala di sei livelli¹⁸.

Come avvenuto in passato, in occasione della pandemia da influenza suina causata dal virus H1N1, alla dichiarazione del livello di allerta massima da parte dell'OMS e delle raccomandazioni che ne sono derivate, gli Stati membri,

vaccines, Brussels, 17.6.2020 COM(2020) 245 final,
ec.europa.eu/info/sites/info/files/communication-eu-strategy-vaccines-covid19_en.pdf.

¹⁵ www.icmra.info/drupal/en/news/statement_on_COVID-19.

¹⁶ Sul ruolo dell'ICMRA e, più in generale, della cooperazione fra autorità regolatorie dei medicinali, cfr., da ultimo, A. J. Wood, P. Cuff (Eds.), *Regulating Medicines in a Globalized World. The Need for Increased Reliance among Regulators*, Washington, The National Academies Press, 2020.

¹⁷ Il testo del Regolamento Sanitario Internazionale, nella traduzione non ufficiale in lingua italiana, è scaricabile dal sito del Ministero della Salute al seguente URL: www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_5_2_4_2.jsp?lingua=italiano&menu=uffCentrali&label=uffCentrali&id=545.

¹⁸ Sulle competenze dell'OMS per quanto riguarda le situazioni di pandemia, v. *Pandemic Influenza Preparedness and Response. A WHO Guidance Document*, Geneva, World Health Organization, 2009.

conformemente al principio di precauzione, hanno rapidamente reagito in base ai mezzi di cui disponevano per mettere in atto piani di azione sanitaria, recependo indicazioni già contenute in una risoluzione adottata dal Parlamento europeo nel 2011¹⁹.

Tuttavia, è grazie alla cooperazione internazionale fra Unione europea e Stati terzi che è stato possibile gestire situazioni di emergenza la cui gravità, per velocità di propagazione del contagio ed incidenza su un'ampia fascia di popolazione, ha messo seriamente a rischio la capacità di molti Stati membri di farvi fronte autonomamente senza ricorrere al supporto offerto da altri Stati. Si deve ad esempio ad un'intesa tra la presidente della Commissione europea, Ursula Von der Leyen, e il primo ministro cinese Li Keqiang la tempestiva fornitura all'Italia di mascherine chirurgiche, dispositivi di protezione individuale e kit diagnostici.

Sempre nell'ambito della promozione della cooperazione internazionale per combattere il Covid-19 si colloca poi la c.d. maratona di raccolta fondi pubblici e privati (*pledging conference*), varata il 4 maggio 2020 dalla Commissione europea per sostenere "*Access to Covid-19 Tools Accelerator*" (altrimenti noto come "*ACT-Accelerator*"), il programma avviato dall'Organizzazione mondiale della sanità con i governi e i partner mediante un appello mondiale il 24 aprile 2020 per reperire le risorse necessarie per la riduzione del tempo e dei costi dei vaccini e dei test diagnostici.

Il successo di tale iniziativa, che ha consentito di raccogliere 9,8 miliardi di Euro (ben oltre l'obiettivo dei 7,5 miliardi inizialmente auspicati) ha indotto la Commissione europea ad avviare una nuova campagna denominata "*Obiettivo globale: uniti per il nostro futuro*", realizzata in collaborazione con l'organizzazione internazionale non governativa *Global Citizen*, e che ha registrato l'ulteriore supporto da parte di partner quali *Bloomberg Philanthropies*, *la Bill & Melinda Gates Foundation* e *il Wellcome Trust*, che culminerà in un vertice mondiale dei donatori programmato il 27 giugno.

5. L'utilizzazione di farmaci già disponibili sul mercato attraverso la somministrazione *off label* o il *repurposing*

La rapida diffusione di un nuovo ceppo virale del tutto sconosciuto e mai precedentemente identificato nell'uomo, quale il Covid-19, ha portato la comunità scientifica e gli operatori sanitari, in attesa della disponibilità di un vaccino, a sperimentare l'efficacia terapeutica di farmaci già presenti sul mercato al fine di sopperire alle indifferibili esigenze terapeutiche dei numerosi pazienti contagiati.

A ciò si è provveduto o attraverso la somministrazione da parte dei singoli operatori sanitari di farmaci autorizzati per altre indicazioni (c.d. utilizzazione *off-label*), ovvero attraverso l'avvio di sperimentazioni cliniche finalizzata a

¹⁹ Risoluzione del Parlamento europeo dell'8 marzo 2011 sulla valutazione della gestione dell'influenza H1N1 nel 2009-2010 nell'Unione europea (2010/2153(INI)), in *GUUE*, C 199 E del 7 luglio 2012, 7-15.

dimostrare l'efficacia nel trattamento delle patologie da Covid-19 di farmaci già in commercio (c.d. *repurposing*) e ad ottenere l'estensione dell'AIC originaria ad esito di una valutazione del rapporto rischio/beneficio da parte delle competenti autorità regolatorie rispetto alla nuova indicazione terapeutica rivendicata.

Come è noto la possibilità di prescrivere farmaci *off-label*, cioè a dire al di fuori delle indicazioni terapeutiche ufficialmente registrate, è consentito al singolo operatore sanitario nei limiti ed alle condizioni previste dall'art. 5 della Direttiva 2001/83/CE, conformemente all'interpretazione che di tale disposizione ha fornito la Corte di Giustizia²⁰.

Ancorché la prescrizione di farmaci *off-label* sollevi particolari profili di criticità per quanto attiene alla valutazione dei profili di sicurezza ed efficacia – tanto da indurre la Commissione europea, più volte sollecitata dal Parlamento europeo a considerare l'opportunità di adottare una disciplina specifica al fine di mitigare i rischi ai quali l'utilizzazione di farmaci al di fuori delle indicazioni terapeutiche autorizzate espongono i pazienti²¹, a pubblicare recentemente uno studio dal quale emergono una serie di elementi di valutazione sulle complessità connesse all'utilizzazione dei farmaci²² – sono numerosi i farmaci che, soprattutto nella prima fase della stagione emergenziale sono stati utilizzati per il trattamento delle patologie del Covid-19 ancorché autorizzati per altre indicazioni terapeutiche.

Fra i farmaci ai quali si è fatto più frequentemente ricorso per il trattamento delle patologie che hanno colpito i primi pazienti contagiati, numerosi cortisonici, antiinfiammatori, anticoagulanti e persino antimalarici, alcuni dei quali rivelatisi poi peraltro inidonei all'impiego per la rilevata scarsa efficacia ovvero per l'esposizione dei pazienti al rischio di gravi reazioni avverse tali da vanificarne il beneficio²³.

Diverso invece l'utilizzazione, grazie a programmi di uso compassionevole, di farmaci già disponibili in commercio sottoposti a sperimentazione cliniche intesi a comprovarne l'efficacia e la sicurezza nel trattamento delle patologie da Covid-19.

²⁰ Sentenza del 23 gennaio 2018, *F. Hoffmann-La Roche e a.*, C-179/16, EU:C:2018:25, punto 59 e, più recentemente, sentenza del 21 novembre 2018, *Novartis Farma*, C-29/17, EU:C:2018:931, punto 72. Per un'analisi di quest'ultima pronuncia si veda L. Busatta, *Farmaci off-label ed equilibrio interno dei sistemi sanitari: la parola della Corte di Giustizia*. DPCE Online, [S.l.], v. 38, n. 1, apr. 2019.

²¹ Si vedano le interrogazioni parlamentari a risposta scritta P-000937-15 del 23 gennaio 2015 (www.europarl.europa.eu/doceo/document/P-8-2015-000937_IT.html) nonché E-015728-15 dell'11 dicembre 2015 (www.europarl.europa.eu/doceo/document/E-8-2015-015728_IT.html) e relative risposte della Commissione.

²² European Commission, *Study on off-label use of medicinal products in the European Union*, Brussels, 2017.

²³ Fra i tanti farmaci inizialmente utilizzati per il trattamento o la profilassi, la cloroquina e l'idrossicloroquina sulla cui utilizzazione nei pazienti affetti da Covid-19 si è pronunciata criticamente l'EMA in data 29 maggio 2020 (Doc. Ref. EMA/282511/2020), evidenziandone le incertezze sui benefici terapeutici e mettendo in guardia sui rischi di effetti indesiderati, in particolare a carico dell'apparato cardiovascolare. Il testo della comunicazione è disponibile al seguente URL: www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/covid-19-reminder-risks-chloroquine-hydroxychloroquine_en.pdf.

È il caso, fra gli altri, del *Tocilizumab*, un anticorpo monoclonale usato come immunosoppressore prevalentemente per il trattamento dell'artrite reumatoide, o del *Remdesivir*, un farmaco antivirale prevalentemente utilizzato per il trattamento dell'Ebola, per il quale è in corso di valutazione una procedura per il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata.

Dai dati diffusi dall'EMA nel mese di giugno 2020, risulta che dall'inizio della pandemia, l'Agenzia ha avviato un dialogo con 34 sviluppatori di vaccini e 132 sviluppatori di soluzioni terapeutiche per il Covid-19, attualmente in fase di sperimentazione clinica²⁴.

Come già ricordato, in relazione ai farmaci già presenti in commercio per i quali sono state avviate sperimentazioni cliniche al fine di valutarne l'efficacia e la sicurezza nel trattamento delle patologie da Covid-19, sono stati autorizzati programmi di uso compassionevole, rendendone così possibile la loro utilizzazione a favore dei pazienti contagiati, in pendenza dell'esito della procedura autorizzativa centralizzata²⁵.

6. Alcune considerazioni *de jure condendo*

Le modalità con le quali gli Stati membri dell'Unione europea hanno finora affrontato e stanno affrontando l'emergenza pandemica rendono evidente la mancanza, o quanto meno l'inadeguatezza, di un coordinamento a livello sovranazionale delle misure straordinarie adottate dai singoli Stati, che da un lato agevoli ed incentivi la ricerca di soluzioni diagnostiche e terapeutiche idonee a fronteggiare il Coronavirus e, dall'altro, assicurano la tempestiva disponibilità e il corretto approvvigionamento di farmaci e di dispositivi medici e di protezione individuale su tutto il territorio del mercato interno.

È evidente come la diffusione di malattie infettive, quali il morbillo, la difteria e le patologie causate da virus influenzali, non sia contenibile all'interno dei confini nazionali. Un basso grado di immunizzazione all'interno di uno Stato membro è idoneo a mettere a rischio la salute e la sicurezza dei cittadini di tutta l'Unione europea e dei paesi terzi.

Lo abbiamo visto di recente con la pandemia da Covid-19 ma la storia ha fatto registrare analoghe emergenze sanitarie causate, limitandoci alle più recenti, dall'influenza spagnola del 1918, da quella asiatica del 1957, da quella di Hong Kong del 1968, nonché dalle già ricordate aviaria e suina che hanno colpito la popolazione mondiale nei primi anni del nuovo millennio.

Si impone allora una riflessione, anche in prospettiva futura, su come meglio prepararsi ad affrontare, nonché a gestire in forma coordinata, quanto meno a livello europeo, situazioni sanitarie emergenziali ed altresì un ripensamento dei

²⁴ I dati forniti dall'EMA sono aggiornati al 15 giugno 2020. Cfr.: www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19.

²⁵ L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), nel corso del mese di aprile 2020, ha autorizzato programmi di uso compassionevole relativi ai seguenti farmaci: *Ribavirina*, *Solnatide*, *Remdesivir*, *Canakinumab* e *Ruxolitinib*.

criteri che sovrintendono alla ripartizione di competenze fra Unione europea e Stati membri in materia di tutela della salute pubblica, nonché a quella fra le stesse istituzioni ed organismi dell'Unione europea.

Con ciò non si vuole sottovalutare l'intervento delle istituzioni dell'Unione europea che pure hanno recentemente affermato di ritenere fondamentale l'acquisizione di una maggiore comprensione del virus Covid-19, in particolare relativamente a potenziali misure cliniche e di salute pubblica da utilizzarsi nell'immediato per migliorare la salute dei pazienti e contenere la diffusione del contagio.

In particolare, attraverso il programma *Horizon 2020*, la Commissione europea ha da ultimo deciso di finanziare il bando *fast track* pubblicato dall'Iniziativa per i medicinali innovativi ("IMI"), *partnership* pubblico-privata costituita in forma di impresa comune dalla Commissione europea, e dalla Federazione europea delle industrie e delle associazioni farmaceutiche ("EFPIA").

Occorre tuttavia rilevare che sempre in ambito europeo, nel campo della tutela della salute pubblica, le principali competenze risultano oggi distribuite fra una miriade di enti ed organismi, il cui ruolo potrebbe risultare rafforzato e reso più incisivo attraverso un intervento di semplificazione e razionalizzazione organizzativa.

Per contro, si avverte la mancanza di un ente od organismo pubblico europeo preposto a promuovere la ricerca sovranazionale in ambito farmacologico e biomedico analogo alla *Biomedical Advanced Research and Development Authority* (BARDA) statunitense²⁶.

La creazione di tale ente, recentemente sollecitata anche da rappresentanti di aziende farmaceutiche maggiormente impegnate nella ricerca e sviluppo di vaccini e soluzioni terapeutiche per la prevenzione e il trattamento del Covid-19, consentirebbe non solo di catalizzare risorse pubbliche e private e di promuovere attraverso finanziamenti adeguati la realizzazione rapida di un vaccino per il Covid-19 ma altresì, al di fuori di contesti emergenziali quale quello che stiamo attraversando, di favorire la ricerca e la produzione di principi attivi che oggi vengono importati dalla Cina nella misura del 60-80%, garantendone la disponibilità anche in situazioni di crisi.

La costituzione di un'Agenzia europea per la ricerca biomedica avanzata (*European Biomedical Advanced Research Agency*) consentirebbe non solo di superare a livello europeo la frantumazione delle competenze attualmente disseminate tra i vari enti ed organismi europei sopra ricordati ma assolverebbe il ruolo di coordinare le ricerche di soluzioni diagnostiche e terapeutiche con l'obiettivo di arrivare preparati alla gestione di emergenze epidemiche e pandemiche, destinate purtroppo a ripresentarsi nel tempo.

La nuova Agenzia rappresenterebbe inoltre una soluzione istituzionale per

²⁶ Sul ruolo e le competenze della BARDA, v. C. Houchens, J. Larsen, *The Role of the Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) in Promoting Innovation in Antibacterial Product Development*, in *Economics and Innovation*, 2017, resistancecontrol.info/2017/the-role-of-the-biomedical-advanced-research-and-development-authority-barda-in-promoting-innovation-in-antibacterial-product-development/.

assicurare con carattere di continuità e stabilità il coordinamento delle iniziative assunte dai singoli Stati membri assicurando nel contempo la funzione, attraverso un adeguato stoccaggio, di monitorare la richiesta e rendere tempestivamente disponibili farmaci e dispositivi medici su tutto il territorio del mercato interno. Non da ultimo, l'Agenzia potrebbe fungere da catalizzatore di finanziamenti pubblici e privati, favorendo la costituzione di network sovranazionali, agevolando la condivisione e l'elaborazione di dati epidemiologici e sovvenzionando progetti di ricerca transnazionali.

Più in generale può osservarsi come l'emergenza sanitaria causata dalla diffusione del Covid-19 abbia evidenziato la necessità di rafforzare il ruolo e le competenze dell'Unione europea in ambito sanitario.

Fra le soluzioni possibili, senza attendere l'avvio di una complessa procedura finalizzata alla revisione dei trattati istitutivi visti gli attuali limiti di cui al ricordato art. 168 TFUE, è stata prospettata l'opportunità di promuovere una cooperazione rafforzata fra gli (almeno nove) Stati più inclini al coordinamento sovranazionale delle proprie politiche sanitarie, nel rispetto di quanto previsto dall'art. 20 del TUE e 326 del TFUE, che consenta, ad esempio, di prevedere un corpo di intervento rapido costituito da operatori sanitari che possano supportare gli Stati in difficoltà ovvero favorire lo scambio di dati ed informazioni epidemiologiche.

In una prospettiva di più lungo termine sarà invece auspicabile mettere mano al testo dei Trattati, prevedendo una competenza concorrente tra Unione europea e Stati membri, che consenta all'Unione di intervenire nel rispetto dei principi di sussidiarietà e di proporzionalità.

Nel frattempo e in attesa di interventi normativi più incisivi, la Commissione ha presentato, sotto forma di proposta di regolamento, un nuovo e ambizioso programma per la salute per il periodo 2021-2027, denominato *EU4Health*, forte di una dotazione di 9,4 miliardi di €, per consentire all'Unione europea di affrontare meglio le minacce sanitarie transfrontaliere, di disporre di medicinali a prezzi accessibili e di rafforzare i sistemi sanitari nazionali²⁷.

Il Consiglio, dal canto suo, in occasione della riunione dei ministri della salute del 12 giugno, ha accolto con favore la proposta della Commissione, evidenziando come, fra gli obiettivi indicati dal programma *EU4Health*, massima priorità debba essere al rafforzamento dei sistemi sanitari nazionali (indipendentemente dalla attuale contingenza emergenziale), alla migliore condivisione dei dati sulle minacce sanitarie transfrontaliere, alla ulteriore digitalizzazione e interoperabilità tra sistemi nazionali, a garantire la disponibilità e l'accessibilità economica dei medicinali, dei dispositivi medici e degli altri prodotti sanitari, a limitare la dipendenza delle catene di approvvigionamento dai paesi terzi, a rafforzare la

²⁷ *Proposta di Regolamento del Parlamento europeo e del Consiglio relativo all'istituzione di un programma d'azione dell'Unione in materia di salute per il periodo 2021-2027 e che abroga il regolamento (UE) n. 282/2014 ("programma 'UE per la salute'") (EU4Health)*, Bruxelles, 28.5.2020 COM(2020) 405 final 2020/0102 (COD), eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:9b76a771-a0c4-11ea-9d2d-01aa75ed71a1.0017.02/DOC_1&format=PDF.

prevenzione e lo screening delle malattie non trasmissibili, compresi i tumori, nonché a proteggere le persone in situazioni di vulnerabilità, come gli anziani e le persone affette da malattie croniche.

Vincenzo Salvatore
Dip.to di Economia
Università degli Studi dell'Insubria
vincenzo.salvatore@uninsubria.it