

Analisi dell'architettura giuridica delle responsabilità in materia di sperimentazione di farmaci. La decretazione d'urgenza punta sui modelli *off-label* in tempo di emergenza sanitaria Covid-19*

Elisa Bellomo

SOMMARIO: 1. Premessa. La sperimentazione dei medicinali al tempo dell'emergenza sanitaria Covid-19. – 2. Analisi applicata di *risk management* alle sperimentazioni farmaceutiche: il concetto di rilevanza. – 3. La ricerca delle cause del rischio nella sperimentazione del medicinale: pericolosità dell'attività o del prodotto. – 4. Architettura giuridica delle responsabilità dei soggetti coinvolti nelle sperimentazioni cliniche. – 5. L'urgenza dell'accesso al farmaco e l'impatto sulla dinamica delle responsabilità: *focus* emergenza Covid-19. – 6. Spunti conclusivi. L'emergenza Covid-19 tra cambiamenti giuridici e nuove occasioni per la scienza verso una nuova frontiera dell'"evidenza scientifica" nell'*off-label*.

1. *Introduzione. La sperimentazione dei medicinali al tempo dell'emergenza sanitaria Covid-19*

L'emergenza epidemiologica da Covid-19¹ sta imponendo ai sistemi sanitari globali² di affrontare una serie di sfide su un terreno inedito. La comunità

* Il contributo verrà pubblicato prossimamente all'interno un'opera curata della Prof.ssa Roberta Lombardi e dalla Prof.ssa Fabirizia Santini.

¹ L'11 marzo il Direttore generale dell'Organizzazione mondiale della sanità (Oms), Tedros Adhanom Ghebreyesus, ha annunciato la trasformazione delle condizioni da epidemia a pandemia, essendo stati registrati più di 118 mila casi di Covid-19 in 114 paesi, e 4.291 persone hanno perso la vita. Secondo i Centri statunitensi per la prevenzione e il controllo delle malattie (Cdc) il Covid-19 presentava già da tempo due dei tre criteri necessari a definire una pandemia: si diffonde tra le persone e può essere mortale. Il terzo criterio era appunto che la diffusione avesse scala mondiale – *Internazionale*, 11 marzo 2020 sul sito internet <https://www.internazionale.it/notizie/2020/03/11/pandemia-coronavirus>.

² F. Alagna, *Emergenza coronavirus: verso una tutela globale della salute?*, in *Rivista di diritto delle autonomie territoriali - la gestione dell'emergenza sanitaria tra Stato, Regioni ed enti locali*, 21 marzo 2020, in *Federalismi.it*.

scientifica internazionale, posta di fronte al rapido diffondersi di una pandemia di dimensione planetaria come questa, è coralmemente chiamata a individuare terapie farmacologiche sperimentali in una lotta impetuosa contro il tempo affinché si contenga l'effetto devastante e mortale.

Nei mesi di attesa del vaccino contro il Covid-19 le sperimentazioni di farmaci già immessi in commercio, seppur per il trattamento di malattie diverse, hanno rappresentato se non l'unica una delle poche speranze di guarigione contro il Covid-19³, le sperimentazioni⁴ di farmaci⁵ già immessi in commercio, seppur per il trattamento di malattie diverse, rappresenta se non l'unica tra le poche speranze di guarigione. Il presente contributo mira a illustrare come, in questo contesto emergenziale, la decretazione d'urgenza, prevedendo modalità di autorizzazione semplificate alla sperimentazione di farmaci da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), come oltre si approfondirà, ha dato vita a procedure e metodologie frutto di un inedito sodalizio tra decisore pubblico e rappresentanti della comunità scientifica. Il diritto dell'emergenza da un lato è stato da Governo pensato per non imbrigliare in maglie burocratiche eccessivamente strette il progresso della conoscenza che, oggi più che mai, deve procedere verso un orizzonte di soluzioni da fornire a breve termine, dall'altro ha il compito di garantire la legittimità dell'esperimento che, affinché sia tale, anche in stato emergenziale, deve fondarsi sul rispetto del principio di autodeterminazione della persona⁶ e di

³ Tanto che, in data 29 marzo 2020, l'Istituto superiore di sanità ha pubblicato sul suo sito istituzionale un poster con un decalogo per fornire indicazioni sull'uso corretto dei farmaci e contrastare le *fake news* che circolano sul web e che hanno scatenato una vera e propria «caccia al farmaco» https://www.iss.it/documents/20126/0/Decalogo_farmaci+%283%29.pdf/820528d0-9062-a25f-7d0e-db9b567d9ad6?t=1585502032314.

⁴ La sperimentazione clinica (dei farmaci) consiste in: «*qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, e/o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno o più medicinali sperimentali, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza e/o l'efficacia, nonché altri elementi di carattere scientifico e non. Questa definizione include le sperimentazioni cliniche effettuate in un unico centro o in più centri, solo in Italia o anche in altri Stati membri dell'Unione europea*» (così art. 2 d.lgs. 24 giugno 2003 n. 211 «Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico»).

⁵ Il d.lgs. 24 aprile 2006, n. 219 «Codice europeo dei medicinali per uso umano», definisce medicinale: 1) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane; 2) ogni sostanza o associazione di sostanze che può 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.

⁶ Il principio di autodeterminazione nasce dall'alleanza terapeutica tra medico e paziente; il primo, già secondo il paradigma ippocratico, deve «giovare» al malato e «non essere di danno»; deve farsi interprete del bene del paziente e allo stesso tempo cercarne la collaborazione, così delineandosi l'alleanza terapeutica così M. Vergallo, *Il rapporto medico-paziente. Consenso e informazione tra libertà e responsabilità*, cit., 4, il quale richiama le Epidemie, I, 12, 5, di Ippocrate; D. Marcello, *La salute procreativa procreation health*, in *Rivista Italiana di Medicina Legale (e del Diritto in campo sanitario)*, fasc. 3, 1 giugno 2019, 891 ss. E. Falletti, *Amministrazione di sostegno e consenso informato a terapia sperimentale del beneficiario sofferente di Alzheimer*, in *Famiglia e Diritto*, 2010, 11, 1021 ss.; A. Astone, *Autodeterminazione terapeutica e disposizioni anticipate di trattamento nella legge 22 dicembre 2017, n. 219*, in *Diritto di Famiglia e delle Persone (I)*, 1 dicembre 2018, fasc. 4, 1508 ss.

eticità. Lo stato emergenziale che, come si vedrà oltre, può sì imporre semplificazioni nel processo autorizzativo ordinario, trovando tuttavia dei limiti insuperabili nell'acquisizione del consenso⁷, nel bilanciamento tra rischio per la salute e beneficio da progresso scientifico, e infine nell'eticità del metodo di conduzione sperimentale della ricerca.

L'eticità nella conduzione della sperimentazione farmacologica assume dei tratti peculiari proprio nel frangente dell'emergenza: se infatti da un lato il potere di controllo pubblico ha il dovere di tutelare il rispetto della dignità umana, dall'altro deve garantire alla scienza medica margini per un ancor più rapido «accesso precoce» al farmaco, prima dunque che l'AIFA⁸ abbia rilasciato l'autorizzazione al commercio del farmaco per quello specifico trattamento.

Il contributo mira altresì ad analizzare come la decretazione d'urgenza – occupandosi di sperimentazioni *off-label* – impatti altresì sull'architettura giuridica delle responsabilità dei soggetti coinvolti nelle sperimentazioni cliniche a uso umano – come disciplinate dal d.lgs. 6 novembre 2007, n. 200⁹ – e in particolare del promotore dello studio¹⁰, dello sperimentatore, dei Comitati etici delle strutture sanitarie presso cui si conducono le attività di sperimentazione.

2. *Analisi applicata di risk management alle sperimentazioni farmaceutiche: il concetto di rilevanza*

⁷ La centralità del consenso informato discende da significative fonti di legge ordinarie disciplinano specifiche attività mediche come la legge 22 dicembre 2017 n. 219 Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento commentata da O. Di Giovanni, *Il ruolo del consenso informato (e dell'autodeterminazione) nel diritto penale del fine-vita* *The Role of Informed Consent (and Self-Determination) in Criminal Justice System of the End of Life*, in *Cassazione Penale*, fasc. 5, 1 giugno 2019, 1839 ss.; sul consenso di capaci ed incapaci anche I. Rapisarda, *Consenso informato e autodeterminazione terapeutica*, in *Nuove Leggi Civ. Comm.*, 2019, 1, 43.

⁸ Di norma alla tappa preclinica, condotta in laboratorio dove si testano finalità terapeutiche delle sostanze, segue quella clinica volta all'accertamento non solo della reale efficacia terapeutica del farmaco ma anche della sicurezza; tra queste intercorre il delicatissimo percorso attuativo in ambiente clinico ed ospedaliero che porta ai risultati richiesti affinché le autorità regolatorie possano autorizzare l'immissione in commercio del farmaco. R. Masoni, *La sperimentazione di terapie innovative: la ricostruzione del quadro normativo*, *Diritto di Famiglia e delle Persone*, 1 giugno 2019, fasc. 2, 968.

⁹ Il decreto legislativo pur rappresentando la fonte normativa quadro per le sperimentazioni interventistiche è stato modificato dalla legge n. 3 del 11 gennaio 2018 contenente la delega Governo ad adottare uno o più decreti legislativi per il riassetto e la riforma delle disposizioni vigenti in materia di sperimentazioni nonché per il riordino delle disposizioni in materia di professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria al fine di armonizzare la disciplina nazionale a quella europea a seguito dell'introduzione del Regolamento (UE) n. 536/2014 «sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE». Per un'approfondita analisi del Regolamento M. Ferrari, *La nuova normativa per un approccio armonizzato alla regolamentazione delle sperimentazioni clinica nei paesi dell'UE*, in *Responsabilità civile e previdenza*, 2016, 2, 702 ss.

¹⁰ Il d.lgs. n. 211/2003 definisce «promotore»: una società, istituzione oppure un organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire ed eventualmente finanziare una sperimentazione clinica.

L'introduzione del concetto di *risk management*, di portata universale e trasversale in ogni settore dell'economia moderna, ha portato anche le aziende sanitarie a implementare l'attività di prevenzione e gestione del rischio.

Questa operazione si enuclea in un processo che si compone di due fasi distinte ma collegate tra loro: in un primo tempo si mappano le fonti di rischio, previa misurazione del suo grado connesso alla tipologia di attività, mentre in un momento successivo si sviluppano strategie per minimizzarlo e governarlo. Con un recente arresto giurisprudenziale, il giudice amministrativo ha affermato che «il risk management fa assumere al diritto alla salute una dimensione nuova preventiva e prospettica verso il futuro, e non più solo riparatoria, retrospettiva, che guarda al ristoro dei danni subiti dall'evento»¹¹. La coesistenza tra la pianificazione pubblicitica e gli strumenti di natura civilistica a ristoro dei danni subiti ai soggetti per responsabilità medica, di cui si tratterà più approfonditamente¹², fa assumere altresì al diritto alla salute la portata condizionata dall'esercizio di pubblici poteri. Questa nuova connotazione si affianca, all'opposto, a quella che pretende un'astensione dell'intervento pubblico, a garanzia del principio di autodeterminazione del singolo nel sottoporsi al trattamento, salvo che in casi eccezionali non sia la legge a prevederlo per fini costituzionalmente previsti.

La gestione del rischio sanitario è strettamente connessa con il tema della sicurezza delle cure. Con l'art. 1 della legge 8 marzo 2017, n. 24 «Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie», più nota come legge Gelli, il legislatore ha infatti definito la sicurezza delle cure come elemento costitutivo del diritto alla salute, perseguito nell'interesse dell'individuo e della collettività¹³. La sua realizzazione si raggiunge sia mediante l'insieme delle attività finalizzate alla prevenzione e alla gestione del rischio connesso all'erogazione di prestazioni sanitarie, sia tramite l'utilizzo appropriato delle risorse strutturali, tecnologiche e organizzative. L'ultimo intervento normativo ha quindi segnato un'ulteriore fondamentale tappa nella storia della responsabilità medica: pur considerando il rischio come elemento intrinseco dell'attività, si stabilisce infatti che possa essere prevenuto e gestito dalle strutture sanitarie e sociosanita-

¹¹ Il Consiglio di Stato richiamando, la definizione di *risk management*, ha affermato che il privato non ha una posizione di interesse legittimo tutelabile avanti il giudice amministrativo in ordine ad atti quali verbali del CVS e le perizie medico legali con cui l'amministrazione sanitaria organizza e attua al proprio interno l'attività di prevenzione e gestione del rischio (Così Cons. Stato sez. III, 31 gennaio 2020, n.808 conforme Consiglio di Stato, sentenza 23 maggio 2019 n. 3263 in www.giustizia-amministrativa.it).

¹² G. Ponzanelli, *La responsabilità medica ad un bivio: assicurazione obbligatoria, sistema residuale no-fault o risk-management*, in *Danno e Resp.*, 2003, 4, 428.

¹³ N. De Luca, M. Ferrante, A. Napolitano, *La responsabilità civile in ambito sanitario (Artt. 7-9 L. 8 marzo 2017, n. 24)* in *Nuove Leggi Civ. Comm.*, 2017, 4, 740.

rie, pubbliche e private, e da tutto il personale, compresi i liberi professionisti che vi operano in regime di convenzione con il Servizio sanitario nazionale.

Se l'assunto vale in ambito di gestione per così dire ordinaria delle attività sanitarie, occorre dunque analizzare ora come tale principio si declini nella materia specifica di regolamentazione delle sperimentazioni. Il rischio da somministrazione del farmaco sperimentale costituisce l'elemento in forza del quale il medico valuta l'opportunità e l'eticità della conduzione dello studio. A tal proposito, l'art. 3 del d.lgs. 6 novembre 2007 n. 200 «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», che, richiamando l'art. 8 della Dichiarazione di Helsinki¹⁴, prevede che si possa iniziare o proseguire la somministrazione solamente nel caso i benefici previsti giustifichino i rischi, poiché la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti deve pur sempre prevalere sugli interessi della scienza e della società.

Spetta dunque in primo luogo al medico vagliare la "rilevanza" o meno della sperimentazione, da intendersi come una valutazione fondata sul bilanciamento di interessi tra rischio assunto dai soggetti e progresso scientifico. La legge fa infatti ricadere sullo sperimentatore principale le responsabilità, che il medico si assume già dal momento della richiesta di autorizzazione a condurre ricerche su pazienti reclutati presso la struttura ospedaliera, avanzata alla Direzione Generale di un'azienda sanitaria.

In secondo luogo, il medico è tenuto a mantenere tale bilanciamento sotto la luce prospettica dell'eticità dello studio, costantemente al vaglio del Comitato etico¹⁵, cui spetta il compito di fornire un parere favorevole, di natura vincolante, per l'autorizzazione dello studio, rilasciato sulla base della documentazione presentata dal promotore dello studio, soggetto pubblico o privato.

Il d.lgs. n. 200/2007 definisce il Comitato etico un organismo indipendente, composto da personale sanitario e non, a cui è demandato il compito di «ritrovare ogni volta le ragioni della scienza da conciliare con il diritto e l'etica»¹⁶. La sua principale responsabilità è quella di garantire la tutela dei diritti e del benes-

¹⁴ Documento deontologico cardine sulla sperimentazione clinica stilato dalla World Medical Association (WMA) (Associazione Medica Mondiale) in occasione della sua 18^o assemblea tenutasi ad Helsinki nel 1964.

¹⁵ Tra le altre monografie dedicate ai Comitati Etici E. Furlan, *Comitati etici in sanità: storia, funzioni e questioni filosofiche*, 2015; L. Marini, *I comitati etici per la sperimentazione clinica dei medicinali: competenze nella normativa comunitaria e nazionale: in appendice la Direttiva del Parlamento Europeo e del Consiglio n. 2001/20 del 4 aprile 2001, 2001*; L. Galvagni, *Bioetica e comitato etico*, 2005.

¹⁶ Per una cronistoria sui comitati etici Comolli, *La sperimentazione clinica per il benessere dell'uomo. Il ruolo del Comitato etico e la responsabilità dello sperimentatore*, 2011, 226 ss.; circa le diverse problematiche poste dall'istituzione dei Comitati etici Portigliatti Barbos, *I comitati etici tra urgenza e disincanto*, in *Dir. Pen. Proc.*, 1995, II, 1246; C. Buccelli, *Il ruolo dei comitati etici territoriali nella sperimentazione clinica the role of territorial ethical committees in clinical trial*, in *Rivista Italiana di Medicina Legale*, 1 aprile 2017, fasc. 2, 431 ss.

sere dei soggetti arruolati nello studio sulla base di caratteristiche predefinite e a priori, valutate dallo sperimentatore in accordo con il promotore. L'organismo ha inoltre il compito di fornire pubblica garanzia di tale tutela, che viene ottemperata per esempio attraverso l'espressione di pareri sul protocollo di sperimentazione, sull'idoneità della capacità tecnica e dell'esperienza degli sperimentatori, sull'adeguatezza delle strutture, e sui metodi e i documenti che verranno impiegati per informare i soggetti e per ottenerne il consenso informato. La centralità del ruolo del Comitato etico si è non solo confermata ma anche rafforzata con l'entrata in vigore del Regolamento UE 536/2014 «Sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE»; l'art. 6 ha confermato che tale organismo dovrà esprimere il proprio parere sulla base di una valutazione delle previsioni dei benefici terapeutici per i pazienti partecipanti alla sperimentazione e per la salute pubblica. Quest'analisi preliminare deve tener conto delle caratteristiche dei medicinali sperimentali utilizzati e dell'affidabilità e robustezza dei risultati potenzialmente ricavabili dalla sperimentazione clinica; si dovranno considerare inoltre l'approccio statistico, la progettazione della sperimentazione, la metodologia utilizzata, ma anche i rischi e gli inconvenienti che potrebbero derivare dall'uso dei medicinali sperimentali, l'allontanamento dalla «normale pratica clinica», nonché le misure di sicurezza previste e adottabili. Al fine di armonizzare la legislazione nazionale con il regolamento UE, con legge 11 gennaio 2018, n. 3, il legislatore nazionale ha delegato al governo il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica, istituendo presso l'AIFA il Centro di coordinamento nazionale dei Comitati etici territoriali, con funzioni appunto di coordinamento, di indirizzo e di monitoraggio delle attività di valutazione degli aspetti etici relativi alle sperimentazioni demandate ai Comitati etici territoriali, il che può essere considerata una riprova del ruolo centrale di questi organi nella valutazione del rischio.

L'analisi della valutazione del rischio spetta quindi sia al promotore dello studio, che allo sperimentatore, che infine a un organo collegiale indipendente. Oltre a essere fondamentale nella fase iniziale, riveste importanza anche nel corso della conduzione dello studio, in cui possono verificarsi eventi avversi più o meno gravi, dinanzi ai quali lo sperimentatore e il promotore dello studio sono obbligati a fermarsi, valutando l'opportunità di una prosecuzione.

3. *La ricerca delle cause del rischio nella sperimentazione del medicinale: pericolosità dell'attività o del prodotto*

Se nel capitolo precedente si è trattato, più in generale, il concetto di sicurezza delle cure e di impatto di rischio e di rilevanza della sperimentazione, occor-

re ora analizzare più dettagliatamente la fonte del rischio. Il Codice europeo dei medicinali per uso umano – adottato con d.lgs. n. 219 del 2006 recante attuazione della direttiva 2001/83/CE – disciplina l'immissione in commercio dei medicinali per uso umano, il regime autorizzatorio, l'importazione, nonché le linee guida di buona fabbricazione, etichettatura, foglio illustrativo, farmacovigilanza, con le conseguenti sanzioni previste in caso di violazioni di tali norme. Mentre il d.lgs. 200/2007 contiene la disciplina sul procedimento sperimentale interventistico, il Codice dei medicinali stabilisce solo precise regole di etichettatura, a garanzia sia della tutela del soggetto a cui sono somministrati, sia della tracciabilità del medicinale, consentendone l'identificazione¹⁷ e la correlazione tra farmaco e studio. Inoltre, è previsto che il rischio legato all'utilizzazione del medicinale possa essere connesso alla sua qualità, sicurezza o efficacia per la salute del paziente o per quella pubblica.

Il concetto di rischio connesso alla somministrazione in generale di un medicinale e, più nello specifico, di quello sperimentale, apre una questione definitoria di più ampia portata, cui è sottesa la seguente domanda: il rischio attiene esclusivamente al medicinale – nel senso di «prodotto pericoloso» – oppure si estende fino alla sperimentazione e di produzione del medicinale, comportando una «pericolosità intrinseca dell'attività»?

A questo interrogativo si ricollega un ulteriore problema, e cioè a quale titolo il promotore della sperimentazione potrebbe essere chiamato a rispondere per danni cagionati ai pazienti arruolati nello studio.

Partendo dalla prima delle due tesi, secondo cui la sperimentazione clinica costituirebbe un'attività di per sé pericolosa, occorre muovere dalla qualifica di attività pericolose, contenuta nel Codice civile, in cui la giurisprudenza ha ricompreso le «attività che sono qualificate tali dalla legge di pubblica sicurezza o da altre leggi speciali, con quelle attività che per la loro stessa natura o per le caratteristiche dei mezzi adoperati comportino la rilevante possibilità del verificarsi di un danno per la loro spiccata potenzialità offensiva»¹⁸.

¹⁷ Il D.Lgs. n. 200/2007 definisce medicinale «sperimentale»: 1) una forma farmaceutica di un principio attivo o di un placebo saggiato come medicinale sperimentale o come controllo in una sperimentazione clinica, compresi i prodotti che hanno già ottenuto un'autorizzazione di commercializzazione, ma che sono utilizzati o preparati (secondo formula magistrale o confezionati) in forme diverse da quella autorizzata, o quando sono utilizzati per indicazioni non autorizzate o per ottenere ulteriori informazioni sulla forma autorizzata o comunque utilizzati come controllo; 2) i medicinali non oggetto dello studio sperimentale, ma comunque utilizzati nell'ambito di una sperimentazione, quando essi non sono autorizzati al commercio in Italia o sono autorizzati ma utilizzati in maniera difforme all'autorizzazione.

¹⁸ Cass. civile sez. III, 18 maggio 2015, n. 10131 annotata da Di Michele, in *Diritto & Giustizia*, 19 maggio 2015 che si è pronunciata sull'attività edilizia quando comporta opere di trasformazione o di rivolgimento o spostamento delle masse terrose e scavi profondi interessanti vaste aree che ha provocato dei danni ad un immobile nel fondo attiguo rispetto a quello dove sono stati effettuati i lavori.

Di recente la Corte di Cassazione ha affermato che, pur considerato che tutte le attività umane contengono in sé un grado più o meno elevato di pericolosità per coloro che le esercitano, al fine di individuare una responsabilità per la conduzione di attività pericolose in capo all' esercente, occorre sempre distinguere tra «pericolosità della condotta e pericolosità dell'attività»¹⁹.

La prima riguarda un'attività normalmente innocua, che assume i caratteri della pericolosità solo se appunto condotta, da parte dell'operatore, con modalità imprudenti o negligenti, idonee a produrre danni ai sensi dell'art. 2043 c.c.; la seconda è invece un'attività di per sé intrinsecamente e potenzialmente dannosa per l'alta percentuale di danni che può provocare, in ragione della sua natura o della tipologia di mezzi adoperati.

In alcune occasioni, con riferimento alla produzione e alla commercializzazione di emoderivati, ossia di farmaci contenenti gammaglobuline umane e destinati all'inoculazione nell'organismo umano, la giurisprudenza ha affermato che «costituisce attività dotata di potenziale nocività intrinseca, con conseguente configurabilità della responsabilità solidale del fornitore delle componenti dell'emoderivato e del produttore finale del farmaco ai sensi dell'art. 2050 c.c. in caso di contagio del virus della epatite di tipo C causato dalla profilassi antitetanica immunoglobulina»²⁰.

Ancor più in generale, l'attività stessa di importazione e commercializzazione dei farmaci è classificabile quale «attività pericolosa ai sensi dell'art. 2050 c.c., in quanto caratterizzata dalla probabilità statistica di eventi dannosi e dalla gravità dei danni ragionevolmente prevedibili. A tale attività è, infatti, connaturale un'apprezzabile potenzialità lesiva come si evince, peraltro, dalla particolare attenzione manifestata dal Legislatore che ha destinato alla materia un articolato complesso di norme, volte a garantire la pubblica salute ed incolumità»²¹.

Dunque, laddove si propendesse per qualificare l'attività di sperimentazione del farmaco come «pericolosa», anche la responsabilità del promotore andrebbe ricompresa nella disciplina di cui all'art. 2050 c.c.. In caso di produzione di danno ai soggetti arruolati, il promotore – società, istituzione o organismo che si assume la responsabilità di avviare, gestire ed eventualmente finanziare una sperimentazione – sarebbe chiamato a dimostrare di avere adottato tutte le misure idonee a evitarlo, sebbene si sia ugualmente verificato. L'assimilazione della sperimentazione clinica a un'attività pericolosa si fonderebbe quindi principalmente sull'assunto che si tratti, per definizione, di una pratica i cui effetti sono igno-

¹⁹ Cassazione civile, sez. III, 27 marzo 2019, n. 8449, in *Giustizia Civile Massimario 2019* che si è pronunciata qualificando l'attività alpinistica come pericolosa.

²⁰ Tribunale Salerno, sez. I, 02 ottobre 2007 in *Riv. it. medicina legale*, 2008, 1, 361 e in *Rass. dir. farmaceutico* 2008, 1, 29.

²¹ Corte appello Roma sez. III, 21 novembre 2006 in *Rass. dir. farmaceutico* 2007, 3, 602.

ti o comunque ancora non sufficientemente conosciuti, essendo di per sé diretta a conoscere le reazioni del corpo umano sottoposto a un determinato trattamento o farmaco. La pericolosità dipenderebbe in particolare dalla «carenza di cognizioni scientifiche nel tempo in cui la sperimentazione è intrapresa, conoscenze che si vogliono appunto acquisire con l'attività di ricerca». Questa tesi tutelerebbe maggiormente il paziente arruolato e danneggiato: in primo luogo per l'assenza di limitazioni alla responsabilità in capo al promotore, fermo restando l'unico limite rinvenibile «nell'intervento di un fattore esterno, ovvero il caso fortuito, che attiene alla modalità di causazione del danno, o consistere nel fatto dello stesso danneggiato»²², come specificato anche dal giudice di legittimità; in secondo luogo, poiché varrebbe il termine quinquennale di prescrizione dell'azione di richiesta di risarcimento danni.

In generale, la giurisprudenza propende per una maggiore tutela del paziente. Un esempio è dato dall'art. 39 d.lgs. 219/2006, che sancisce espressamente il non venire meno della responsabilità civile e penale del fabbricante e di colui che mette in commercio il farmaco autorizzato²³. L'art. 2050 c.c. individua inoltre la responsabilità in capo all'impresa farmaceutica persino quando sia stata autorizzata a immettere un farmaco in commercio e abbia ottemperato alla normativa vigente²⁴. Questo principio vale a maggior ragione nel caso in cui il farmaco autorizzato per un trattamento venga utilizzato per cure nuove o diverse o in un quantitativo difforme dalla prescrizione.

La tendenziale ricerca verso la massimizzazione della tutela del paziente arruolato è utile anche a superare un eventuale temperamento della responsabilità in capo al promotore, data dall'enucleazione del concetto di «rischio da sviluppo». Con questo termine si intende l'idea secondo cui solo successivamente alla commercializzazione di un prodotto, e alle scoperte scientifiche o agli sviluppi della tecnica, si possa assistere a un incremento dei livelli di sicurezza, il che comporta di conseguenza l'esclusione di responsabilità per danni connessi a effetti collaterali non gestibili nel momento poiché, appunto, non ancora conosciuti.

Su questo punto, la giurisprudenza ha chiarito che l'impresa farmaceutica è esente da responsabilità per danni conseguenti alla produzione e immissione in commercio di farmaci, se dimostra di avere osservato «prima della produzione e immis-

²² Cassazione civile, Sez. III, 12 marzo 2019, n. 7007 con nota di R. Savoia in *Diritto & Giustizia*, 19 marzo 2019 che ha preso ad esame il comportamento maldestro nel gestire i fuochi artificiali può comportare una riduzione del risarcimento in favore del danneggiato poiché è qualificabile come intervento di fattore esterno che reca i caratteri dell'imprevedibilità e dell'eccezionalità.

²³ Carnevali, *Prevenzione e risarcimento nelle direttive comunitarie sulla sicurezza generale dei prodotti*, in *Responsabilità civile e previdenza*, 2003, 3,11 ss.

²⁴ Cass. Civ., 27 luglio 1991, n. 8395; Cass. Civ., 20 luglio 1993, n. 8069. Sul punto anche Al. Murenden, *La responsabilità del fabbricante nella prospettiva della standardizzazione delle regole sulla sicurezza dei prodotti*, in Id., *La sicurezza dei prodotti e la responsabilità del produttore*, Torino, 2017, 29 ss.

sione sul mercato del farmaco, i protocolli di sperimentazione previsti dalla legge, e di avere fornito un'adeguata informazione circa i possibili effetti indesiderati dello stesso, aggiornandola – se necessario – in relazione all'evoluzione della ricerca al fine di eliminare o almeno ridurre il rischio di effetti collaterali dannosi e di rendere edotti nella maniera più completa ed esaustiva possibile i potenziali consumatori»²⁵.

Analizzando ora la seconda delle due tesi, secondo la quale il rischio dipenderebbe non dall'esercizio di un'attività pericolosa ma direttamente dal medicinale sperimentale, occorre soffermarsi sul diverso concetto di «difetto del prodotto». Come già visto, il farmaco è un prodotto²⁶ la cui utilizzazione può comportare dei rischi, controbilanciati dall'utilità e dai benefici per la collettività. Nel sistema statunitense di qualificazione del rischio da farmaco l'accertamento del difetto del prodotto si basa sul *risk utility test*, un giudizio fondato su tre livelli di valutazione: la conformità del farmaco alla disciplina della sicurezza e agli standard tecnici; la presenza di un'utilità che sopravanzi il rischio insito nel prodotto; la trasmissione dei rischi, inclusi quelli noti e quelli conoscibili²⁷. Secondo l'approccio statunitense, che non ha avuto seguito in Italia, il rischio sarebbe tollerato solo nella misura in cui sia giustificabile dal *trade-off* in presenza di un *trade-off* costi/benefici positivo, al produttore non sarebbe imputabile alcuna responsabilità per eventuali danni.

Sebbene questo approccio non abbia avuto alcuna ricaduta nell'ordinamento italiano, laddove si analizzi la disciplina partendo dal medicinale sperimentale come prodotto potenzialmente «difettoso», e come tale producibile di danno, è interessante analizzare quanto previsto dal d.lgs. 206/2005 (Codice del consumo). La definizione offerta indica alcune caratteristiche, tramite le quali si individua un prodotto difettoso, tale in quanto «non offre la sicurezza che ci si può legittimamente attendere tenuto conto di tutte le circostanze tra cui: a) il modo in cui il prodotto è stato messo in circolazione, la sua presentazione, le sue caratteristiche palesi, le istruzioni e le avvertenze fornite; b) l'uso al quale il prodotto può essere ragionevolmente destinato e i comportamenti che, in relazione ad esso, si possono ragionevolmente prevedere; c) il tempo in cui il prodotto è stato messo in circolazione.

A chiusura, l'art. 117 Cod. Cons. afferma che il prodotto è difettoso se non offre «la sicurezza offerta normalmente dagli esemplari della medesima serie».

²⁵ Cassazione civile, Sez. III, sent. 7 marzo 2019, n. 6587 in *Rass. dir. farmaceutico* 2019, 3, 578. Nella specie la Cassazione ha cassato una sentenza che, con riguardo all'effetto indesiderato di un farmaco del quale non si conosceva la causa, riscontrabile con una percentuale di uno su un milione, aveva ritenuto non raggiunta la prova liberatoria nonostante la relativa segnalazione nel foglietto illustrativo poiché l'impresa farmaceutica svolgeva una costante opera di monitoraggio e di adeguamento delle informazioni commerciali e terapeutiche, allo stato di avanzamento della ricerca, al fine di eliminare o almeno ridurre il rischio di effetti collaterali dannosi e di rendere edotti nella maniera più completa ed esaustiva possibile i potenziali consumatori. Si veda anche A. Querci, *Responsabilità per danno da farmaci: quali rimedi a tutela della salute*, in *Danno e Resp.*, 2012, 4, 353-C.

²⁶ Direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.

²⁷ Ponzanelli, *Il caso Brown e il diritto italiano della responsabilità civile*, in *Foro it.*, 1989, IV, 130; Id., *La responsabilità civile. Profili di diritto comparato*, Bologna, 1992, 188.

Tuttavia, l'art. 120²⁸ impone al danneggiato (che nel caso di specie sarebbe un paziente) l'onere di provare tre elementi: il difetto del prodotto, il danno e la connessione causale tra difetto e danno. L'utilizzatore è onerato della dimostrazione che il prodotto non offrisse la sicurezza che ci si poteva legittimamente attendere, tenuto conto di tutte le circostanze, tra le quali le modalità di immissione nel mercato, la sua presentazione, le informazioni e le istruzioni allegate (art. 117 Cod. Cons)²⁹.

La responsabilità da prodotto difettoso ha quindi natura «presunta», e non oggettiva, poiché prescinde dalla colpevolezza del produttore, a cui spetta, ai sensi dell'art. 118 Cod. Cons., «provare i fatti che possono escludere la responsabilità», fornendo nel caso la dimostrazione che il difetto non esistesse nel momento in cui il prodotto veniva messo in circolazione, o che all'epoca non fosse riconoscibile in base allo stato delle conoscenze tecnico-scientifiche³⁰.

Dall'analisi giurisprudenziale e normativa sembra dunque che il rischio afferente alla conduzione di una sperimentazione interventistica connoti intrinsecamente l'attività stessa piuttosto che il prodotto, la quale può quindi essere qualificata dal punto di vista civilista come «pericolosa», con le conseguenze analizzate in termini di responsabilità.

4. *Architettura giuridica delle responsabilità dei soggetti coinvolti nelle sperimentazioni cliniche*

Fermo restando, come visto, che il diritto del paziente alla tutela della propria integrità fisica e psichica, nel corso della sperimentazione clinica, è rafforza-

²⁸ Art. 120 d.lgs. 6 settembre 2005, n. 206 "Prova" prevede che 1. Il danneggiato deve provare il difetto, il danno, e la connessione causale tra difetto e danno. 2. Il produttore deve provare i fatti che possono escludere la responsabilità secondo le disposizioni dell'articolo 118. Ai fini dell'esclusione da responsabilità prevista nell'articolo 118, comma 1, lettera b), è sufficiente dimostrare che, tenuto conto delle circostanze, è probabile che il difetto non esistesse ancora nel momento in cui il prodotto è stato messo in circolazione. 3. Se è verosimile che il danno sia stato causato da un difetto del prodotto, il giudice può ordinare che le spese della consulenza tecnica siano anticipate dal produttore.

²⁹ L'interpretazione giurisprudenziale della normativa sembra inoltre tendere progressivamente verso un più accentuato rigore nell'accertamento del difetto. Infatti, da ultimo, Cass. civ., sez. III, 25 maggio 2013, n. 13458, in *Danno e Resp.*, 2014, 5, 489 nota di C. Baldassarre, *Responsabilità del produttore: danno risarcibile, onere della prova e logica giuridica*, ha precisato che «il livello di sicurezza prescritto, al di sotto del quale il prodotto deve, perciò, considerarsi difettoso, non corrisponde a quello della sua più rigorosa innocuità, dovendo, piuttosto, farsi riferimento ai requisiti di sicurezza generalmente richiesti dall'utenza», tenendo conto delle circostanze attualmente previste dall'art. 117 cod. cons. e degli standards di sicurezza eventualmente imposti dalle norme in materia.

³⁰ Tutte conformi Cass. Civ., Sez. III, Sent., 28 luglio 2015, n. 15851; Cass. Civ., Sez. III, Sent. 20 novembre 2018, n. 29828; Corte d'Appello Potenza, Sent., 20 febbraio 2019; Tribunale Latina, Sez. I, Sent., 21 febbraio 2019 Comento di E. Menga, *La responsabilità del produttore tra onere della prova e nesso causale - responsabilità da farmaco difettoso: il delicato equilibrio tra tutela della salute e la salvaguardia delle esigenze della produzione* in *Danno e Resp.*, 2016, 1, 41.

to dalla connotazione di pericolosità dell'attività ai sensi dell'art. 2050 c.c., l'onere di provare di «avere adottato tutte le misure idonee ad evitare il danno» ricade sull'«esercitante l'attività», posto che è noto che è chiamato a rispondere chiunque cagiona il danno.

Dunque, occorre individuare il soggetto che causa il danno, un problema di non poco riguardo in un'attività così complessa come quella sperimentale.

Come si è accennato precedentemente, sono diversi i soggetti che svolgono attività nella conduzione della sperimentazione, tra cui: il promotore, lo sperimentatore (che può coincidere con il promotore), il Comitato etico, e infine il direttore legale, rappresentante della struttura sanitaria presso cui è condotta la sperimentazione, che può coincidere con il promotore nell'ipotesi in cui sia lo stesso ente ad assumere l'iniziativa dello studio per le proprie finalità di ricerca.

La disciplina codicistica sopra esaminata deve essere interpretata in combinato disposto con l'art. 7 della legge Gelli, che sancisce la regola secondo cui le strutture di cura sono chiamate a rispondere nei confronti del paziente delle condotte dolose e colpose degli operatori dei quali si avvalgono nell'adempimento della propria obbligazione, ai sensi degli artt. 1218 e 1228 c.c. Analogamente a una qualsiasi ipotesi di responsabilità sanitaria, nel caso in cui la lesione lamentata risulti causalmente riconducibile a una carenza organizzativa della struttura, questa potrà essere chiamata a rispondere per responsabilità contrattuale diretta, ai sensi dell'art. 1218 c.c., in virtù della mancanza di un ambiente e di attrezzature idonei a garantire la sicurezza delle cure. L'ente dovrà invece essere chiamato a rispondere, ai sensi dell'art. 1228 c.c., per tutti quei casi in cui il danno sia riconducibile al negligente operato dei medici coinvolti nello studio, ossia dello sperimentatore e dei collaboratori.

Ci si può ancora domandare quale rapporto si instauri tra il titolo contrattuale imposto *ex lege*, ai sensi dell'art. 7 della legge Gelli, e l'asserita natura pericolosa dell'attività sperimentale. Un'ipotesi interpretativa potrebbe essere quella secondo cui nell'ambito dell'attività sperimentale, lo sperimentatore dovrà fornire la prova di avere adottato tutte le misure idonee a evitare il danno, affinché il comportamento tenuto sia valutato secondo il parametro della diligenza, rapportato al grado di difficoltà in cui è incorso. Dunque, l'onere probatorio che incombe sulla struttura sanitaria potrebbe essere quello previsto dall'art. 1218 c.c., ma adeguato «alla peculiare natura dell'attività svolta».

L'operato dello sperimentatore sarebbe così da valutarsi alla luce della normativa specifica: ai sensi dell'art. 3, comma 7, del d.lgs. 200 del 2007 infatti, «le cure mediche prestate ai soggetti in sperimentazione e le decisioni di natura medica prese nel loro interesse ricadono sempre sotto la responsabilità di un medico qualificato». Il legislatore ha inoltre previsto che la sperimentazione sia

condotta in conformità al protocollo, approvato preventivamente dal Comitato etico. Anche in questo caso sarebbe la struttura sanitaria a dover rispondere per i danni causati dallo sperimentatore, eccezion fatta per l'azione di rivalsa dell'ente nei confronti del medico, limitata tuttavia ai soli casi di dolo o colpa grave. Il problema che si solleva consiste allora nel chiedersi se l'osservanza delle norme di buona condotta clinico-assistenziale, affiancata al rispetto del protocollo, sia sufficiente per escludere, non tanto la colpevolezza del medico, ma la gravità della stessa ai fini di un efficace esercizio dell'azione di rivalsa da parte della struttura.

Verosimilmente, una volta ottenuta l'approvazione del protocollo da parte del Comitato Etico il medico difficilmente può cogliere una pericolosità non colta precedentemente e quindi allo sperimentatore può essere imputata una responsabilità solo mancato rispetto dell'applicazione delle disposizioni contenute nel protocollo approvato.

Difficilmente lo sperimentatore può essere chiamato a rispondere per danni cagionati da vizi del protocollo salvo che egli abbia ommesso di evidenziare vizi nello stesso che sarebbero stati identificabili adottando la diligenza richiesta nell'attuazione dello stesso. In sede di regresso, al medico potrebbe essere imputata la grave negligenza della mancanza di segnalazione degli eventi avversi che discende da un obbligo contrattuale tra promotore e sperimentatore stesso. Dunque, in questo specifico caso, la struttura potrebbe rispondere dell'art. 1228 c.c. nei confronti dello sponsor, decidendo anche di rivalersi nei confronti del medico, nel caso il promotore dimostrasse che l'aggravamento del danno per il paziente, o il patimento, o persino l'evento infausto della morte, si sarebbe potuto evitare attraverso l'adempimento diligente dell'obbligazione di cessare immediatamente la conduzione della sperimentazione o di segnalare il manifestarsi di eventi avversi.

Alla luce di questa ricostruzione, si potrebbe evincere che la struttura sanitaria sia fortemente responsabilizzata laddove intenda accettare di far condurre e svolgere sperimentazioni.

Tuttavia, rispetto al quadro configurato nelle linee essenziali, si deve aggiungere una riflessione sulle responsabilità del Comitato etico, chiamato per legge a pronunciarsi preventivamente rispetto all'attivazione di uno studio sperimentale, a cui spetta un'imprescindibile attività propedeutica di analisi e valutazione della liceità, a comprova della tipologia dello studio³¹.

Il parere fornito dal Comitato etico, secondo le classiche categorie amministrative, sarebbe non solo obbligatorio, in quanto l'acquisizione è prescritta per legge, ma anche vincolante, e come tale la direzione della struttura sanitaria non

³¹ Per una più ampia descrizione delle attività assegnate ai Comitati etici dalle GCP e dai Decreti nazionali di recepimento, nonché per un'esauriente elencazione della documentazione necessaria all'avvio dello studio clinico, alla sua conduzione ed al suo completamento o interruzione, cfr. A. Nonis, *I Comitati etici e i criteri di GCP nella ricerca clinica*, in *Oncologia Medica* (Rivista dell'Istituto Europeo di Oncologia), n. 8, dicembre 1998.

può disattendervi, salvo che non lo ritenga illegittimo. Ma se allora, come visto, il parere assume una rilevanza centrale non solo per conseguire l'autorizzazione alla conduzione ma anche per vagliarne la legittimità e l'eticità, è evidente che la ricostruzione dell'architettura giuridica delle responsabilità dei soggetti coinvolti non può non includere quella del Comitato etico.

Essendo un organo collegiale, l'ipotesi che sussista un vincolo di responsabilità solidale tra i componenti che esprimono voto favorevole all'adozione di un parere causativo di danno, non sembra essere inconciliabile con il principio di personalità e parziarietà dell'obbligazione. Tale ipotesi è strettamente conseguenziale alla natura collegiale del Comitato etico, che comporta la necessaria fusione e unificazione delle volontà espresse dai singoli membri in quella dell'organo nel voto favorevole che ha comportato l'emissione di un parere su una ricerca che ha provocato dei danni. Non si può infatti escludere che le decisioni del Comitato, in violazione degli obblighi funzionali, provochino danni; tuttavia, tali comportamenti dovrebbero essere configurati come fatti illeciti ai sensi dell'art. 2043 c.c.. In questi casi potrebbe ravvisarsi un cumulo di responsabilità e due possibili azioni risarcitorie: la prima rivolta alla struttura sanitaria, la seconda invece, in via extracontrattuale, direttamente ai membri del Comitato etico.

5. *L'urgenza dell'accesso al farmaco e l'impatto sulla dinamica delle responsabilità: focus sull'emergenza Covid-19*

L'architettura giuridica delle responsabilità in capo ai soggetti coinvolti nella sperimentazione subisce un capovolgimento ogniqualvolta si attui l'accesso precoce al farmaco. Infatti, l'ordinamento giuridico ammette la somministrazione di un farmaco, non previamente autorizzato al commercio³², o non autorizzato per l'uso che si intende sperimentare, per salva vita quando la distanza temporale tra l'attuazione della pratica clinica e l'ottenimento dell'autorizzazione a seguito del procedimento previsto per legge possa essere, in mancanza di alternativa terapeutica, fatale per il paziente³³.

³² La procedura dell'autorizzazione all'immissione in commercio, quale requisito essenziale per la commercializzazione e l'impiego di medicinali, nell'ambito della disciplina comunitaria di riferimento è contenuta nella dir. 2001/83/Ce e nel successivo reg. Ce n. 726/2004. Quanto, invece, all'ottenimento ed ai presupposti dell'autorizzazione a livello nazionale, si richiama la normativa di cui agli artt. 8 e ss. e 29 ss. del d.lg. n. 219/2006. A livello europeo opera invece la European Medicines Agency (EMA), un'agenzia europea che opera dal 1995 nel settore della valutazione dei prodotti farmaceutici; per un approfondimento sulla tematica della regolazione delle autorizzazioni in ambito europeo competenze M. Filice, *L'accountability della european medicines agency*, in *Rivista Italiana di Diritto Pubblico Comunitario*, 1 dicembre 2018, fasc. 6, 1013 ss.

³³ M. Di Lello Finuoli, *Libertà terapeutica e diritto all'autodeterminazione dei malati terminale. Quali implicazioni per il diritto penale? Therapeutic freedom and right to self-determination in the treatment of terminal*

Come sopra anticipato, il ricorso precoce al farmaco può avvenire nel rigoroso rispetto delle stringenti condizioni previste con legge 23 dicembre 1996, n. 648 «Conversione in legge del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996»³⁴, e ai sensi del D.M. 7 settembre 2017 «Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica», per quanto più strettamente concerne l'uso compassionevole dei farmaci.

Prioritariamente, il legislatore ha disciplinato l'incidenza economica sul SSN dell'uso *off-label* del farmaco, tanto che la legge n. 648/1996 è stata emanata al fine principale di limitare e razionalizzare la spesa pubblica conseguente all'erogazione di farmaci per indicazioni terapeutiche diverse da quelle espressamente autorizzate³⁵. Per questo è stato introdotto il concetto di «insussistenza di valida alternativa terapeutica», che costituisce la condizione in forza della quale il Servizio sanitario nazionale può sostenere il costo per il rimborso di un farmaco inserito nella cosiddetta Lista 648, prevista dalla medesima legge³⁶. Ignorato dalla precedente disciplina del 1996, l'aspetto peculiare della responsabilità del medico per l'utilizzo di farmaci *off-label* è stato successivamente affrontato con d.lgs. 17 febbraio 1998, n. 23, convertito con modificazioni dalla l. 8 aprile 1998, n. 94³⁷. È stato così espressamente sancito il nesso, definito dalla dottrina come «indissolubile»³⁸, che sussiste tra le prescrizioni farmacologiche «fuori etichetta» e la discrezionalità tecnica dei medici nel valutare, secondo scienza e coscienza, la

illness. Criminal law issues in Rivista italiana di medicina legale, 1 febbraio 2019, fasc. 1, 7.

³⁴ Per un inquadramento della tematica dei costi inerenti l'utilizzo dei farmaci da parte del SSN G. M. Cavo, *Impiego di farmaci off-label e razionalizzazione della spesa*, in *Rivista Trimestrale di diritto pubblico*, 2014, fasc. 4, 1071.

³⁵ Sul tema concorrenza tra farmaci autorizzati e *off-label* B. Calabrese, *Medicinali off-label, informazioni di farmacovigilanza e nuove frontiere della concorrenza basata sui meriti*, in *Giurisprudenza Commerciale*, fasc.5, 2019, 979 Nota a: Corte giustizia UE, 23 gennaio 2018, n.179, grande sezione.

³⁶ La giurisprudenza amministrativa si è soffermata sul processo di valutazione di AIFA per l'inserimento nella lista c.d. 648 dei farmaci *off-label*, espressione di discrezionalità tecnica, rappresentando la condizione essenziale per la rimborsabilità del SSN. Il T.A.R. Lazio ha affermato «l'inserimento di un medicinale nella lista 648 per un'indicazione terapeutica non autorizzata e la conseguente erogazione a carico del S.s.n. anche se sussiste una valida alternativa terapeutica, qualora, a giudizio della Commissione tecnico scientifica di Aifa, esso possiede un profilo di sicurezza, con riferimento all'impiego proposto, non inferiore a quello del farmaco autorizzato e quest'ultimo risulti eccessivamente oneroso per il S.s.n., tenuto conto dei risultati delle eventuali sperimentazioni e ricerche condotte nell'ambito della comunità scientifica internazionale» (TAR Lazio, Roma, (Lazio) sez. III, 15 ottobre 2015, n.11698 in *Rassegna di diritto farmaceutico* 2016, 1, 87; sui canoni di legittimità dell'insindacabile discrezionalità tecnica esercitata da AIFA allorquando non siano inficiate da eccesso di potere nelle sue figure sintomatiche della manifesta contraddittorietà, illogicità ed irrazionalità della determinazione assunta TAR Roma, (Lazio) sez. III, 14 ottobre 2015, n.11655 in *Rassegna di diritto farmaceutico* 2016, 1, 93.

³⁷ Anche in questo caso con l'urgenza propria del decreto legge è stata delineata una disciplina applicabile a tutti coloro i quali, malati allo stadio terminale di varie patologie tumorali, pretendessero in quel periodo di essere sottoposti, a fini terapeutici, al c.d. *multitratamento Di Bella*.

³⁸ B. Guidi, L. Nocco e M. Di Paolo, *La prescrizione off label: dentro o fuori la norma?*, in *Responsabilità Civile e Previdenza*, 2010, 2165.

terapia più consigliabile per i propri pazienti. In mancanza di un preventivo rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco, specificatamente finalizzato a verificarne e accertarne la sicurezza per i potenziali destinatari, la potenzialità del rischio diventa di gran lunga superiore.

Nel dettaglio, l'art. 3 comma 2 ha previsto che, a fronte della generalità dei casi in cui il medico deve attenersi alle modalità e alle vie di somministrazione proprie dei singoli farmaci (secondo quanto previsto dall'A.I.C. dei medesimi), in situazioni più specifiche egli possa prescriberne al paziente anche un impiego *off-label*, purché ritenga, in base ad elementi obiettivi, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia consolidato e conforme a linee guida o lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.

La norma ha quindi sostanzialmente ed espressamente previsto che tale possibilità rientri nella discrezionalità di scelta della terapia farmacologica da parte del medico, purché su questa “esista un *minimum* di evidenza scientifica”, anche se non autorizzata e indipendentemente dal suo inserimento nella Lista 648 dei farmaci *off-label* rimborsati dal SSN. Soffermandosi sul tema delle cure tempestive non erogabili dal servizio pubblico, Con un arresto giurisprudenziale, la Corte di Cassazione ha riconosciuto che il diritto alla fruizione di prestazioni sanitarie a carico del Servizio sanitario, garantito dalla Costituzione e dall'art. 35 della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea, in favore di un numero quanto più ampio possibile di fruitori, deve dunque essere accertato sulla base dei seguenti criteri: a) le prestazioni richieste devono presentare, per specifiche condizioni cliniche o di rischio, evidenze scientifiche di un significativo beneficio in termini di salute, a livello individuale o collettivo, validate da parte della comunità scientifica; b) l'appropriatezza, che impone che vi sia corrispondenza tra la patologia e il trattamento secondo un criterio di stretta necessità, tale da conseguire il migliore risultato terapeutico con la minore incidenza sulla qualità della vita del paziente; c) l'economicità nell'impiego delle risorse, che richiede di valutare la presenza di altre forme di assistenza, meno costose ma di efficacia comparabile, volte a soddisfare le medesime esigenze ed erogabili dalle strutture pubbliche o convenzionate³⁹. Dunque, il medico, anche nel rispetto delle norme deontologiche⁴⁰, si assume

³⁹ Così Cassazione civile, sez. lav., 3 aprile 2019, n. 9272 in *Foro it.*, 2019, 2779. Nella specie, la S.C. ha confermato la sentenza che aveva escluso il diritto del ricorrente all'erogazione gratuita della terapia Dikul, o R.I.C., basandosi sulle risultanze peritali, le quali avevano escluso sia la presenza di evidenze scientifiche atte a comprovare una maggiore efficacia oggettiva di tale metodo riabilitativo rispetto ai trattamenti ASL, sia che tale metodo avesse in concreto apportato al ricorrente benefici apprezzabilmente migliori rispetto a quelli ottenibili dal S.S.N.).

⁴⁰ Art. 13 Prescrizione a fini di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione «Il medico può prescrivere farmaci non ancora registrati o non autorizzati al commercio oppure per indicazioni o a dosaggi non previ-

la responsabilità personale di prescrivere medicinali *off-label*, ritenendo vi siano evidenze scientifiche e un significativo beneficio in termini di salute, nonché l'appropriatezza del trattamento con medicinale *off-label* rispetto alla patologia secondo un criterio di stretta necessità⁴¹. Il concetto di "evidenza scientifica" solleva già un primo ordine di problema, riguardante la definizione del grado o livello di "evidenza" che gli studi debbano avere per autorizzare l'uso *off-label* di un farmaco.

Ai sensi del D.M. 7 settembre 2017, l'accesso precoce al farmaco è altresì possibile in altri particolari casi: per uso compassionevole per pazienti affetti da malattie gravi o rare o che si trovino in pericolo di vita, quando, a giudizio del medico, non vi siano altre valide alternative terapeutiche; quando il paziente non può essere incluso in una sperimentazione clinica; ai fini della continuità terapeutica, per pazienti già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica almeno di fase II conclusa.

In questi casi tipizzati, i profili autorizzativi di utilizzo sperimentale del farmaco retrocedono per fare prima spazio al principio della tutela della vita e al maggior sforzo possibile per salvarla. L'ordinamento consente, quindi, un accesso agevolato a farmaci sottoposti a sperimentazione che, in ragione della loro indispensabilità e non sostituibilità, sono però somministrati sotto la diretta responsabilità del medico. Questo elemento rappresenta un ribaltamento degli ordini di fattori nell'architettura della responsabilità, che ordinariamente ricade sul promotore, facendo subentrare quella del medico e della struttura sanitaria solo in una fase successiva nel corso della conduzione dello studio.

In caso di somministrazione per uso compassionevole del farmaco, la procedura amministrativa viene attivata non su iniziativa del promotore, che sceglie il centro sperimentale di conduzione dello studio, bensì direttamente dallo sperimentatore, laddove a suo unico giudizio, «non vi siano ulteriori valide alternative terapeutiche». È sempre il medico inoltre a dover indirizzare al Comitato etico afferente al centro clinico sperimentale la documentazione contenente le seguenti indicazioni: a) motivazione clinica della richiesta; b) schema posologico e modalità di somministrazione di cui è stata dimostrata sicurezza e attività di somministrazione; c) grado di comparabilità dei pazienti arruolabili; d) dati pertinen-

sti dalla scheda tecnica, se la loro tollerabilità ed efficacia è scientificamente fondata e i rischi sono proporzionati ai benefici attesi; in tali casi motiva l'attività, acquisisce il consenso informato scritto del paziente e valuta nel tempo gli effetti».

Il medico può prescrivere, sotto la sua diretta responsabilità e per singoli casi, farmaci che abbiano superato esclusivamente le fasi di sperimentazione relative alla sicurezza e alla tollerabilità, nel rigoroso rispetto dell'ordinamento.

⁴¹ Sul tema, G. Iadecola, *Prescrizione di farmaci 'off label' e responsabilità penale del medico*, in *Dir. pen. proc.*, 2006, 1125 ss.; F. Massimino, *La prescrizione dei farmaci "off label": adempimenti, obblighi e responsabilità del medico*, in *Diritto e responsabilità*, 2003, p. 934; P. Piras, *La responsabilità del medico per le prescrizioni off label*, in *Cass. pen.*, 2009, 1963 ss.; A. Roiati, *La somministrazione di farmaci in via sperimentale tra consenso informato e imputazione colposa dell'evento*, in *Cass. pen.*, 2009, 2382 ss.

ti relativi alla sicurezza, alla tollerabilità e all'efficacia; e) modello di consenso; f) dichiarazione di disponibilità dell'azienda produttrice alla fornitura gratuita del medicinale; g) dichiarazione di assunzione personale di responsabilità del medico.

Il parere del Comitato etico, insieme alla esaminata documentazione in forza della quale è stato rilasciato, dovrà essere trasmesso entro tre giorni all'AIFA. Tuttavia, in questo caso, al fine di ricevere la fornitura gratuita del medicinale da parte della casa farmaceutica, non è necessaria la preventiva autorizzazione dell'AIFA che, in questo, esercita un controllo successivo sulla tutela della sicurezza dei pazienti, sospendendo o vietando l'impiego del medicinale se ritenuto oltre modo lesivo⁴².

Contrariamente al solito, il procedimento in questo caso parte dal basso, poiché è l'iniziativa di un medico o di un gruppo di medici a dare avvio all'attività dei Comitati etici competenti, ma soprattutto a impegnare l'AIFA. Solitamente, come visto, il percorso è inverso, dall'alto verso il basso, poiché i promotori possono fornire i farmaci e lo sperimentatore prescriberli solo a procedimento regolatorio concluso.

L'inversione degli ordini dei fattori induce a una riflessione sulla responsabilità del medico che sceglie di attuare l'uso compassionevole del medicinale. Infatti, il verificarsi di un evento dannoso connesso causalmente all'uso *off-label* di un farmaco può configurare la colpa, non per l'uso *off-label* in sé, ma per il verificarsi di un possibile errore, valutabile caso per caso. Infatti, quando nell'esercizio del diritto della libertà terapeutica il medico opta per l'uso *off-label* di un farmaco, egli opera per una scelta puntuale dalla quale potrebbe scaturire una precisa responsabilità. Per assumere la decisione, il medico dovrebbe avvalersi di alcune linee guida, di cui si fa espressa menzione all'art. 5 della legge Gelli, elaborate da enti e istituzioni pubblici e privati, nonché dalle società scientifiche e dalle associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie iscritte in apposito elenco istituito e regolamentato con decreto del Ministro della Salute. Tuttavia, questo potenziale e utile strumento del medico, nonché possibile parametro di valutazione della sua condotta da parte di un giudice in un'eventuale causa, ancora non esiste.

⁴² All'AIFA spetta non solo la competenza esclusiva per la valutazione, l'approvazione dei farmaci e la determinazione del loro prezzo – subordinatamente alle quali le specialità medicinali possono essere commercializzate e prescritte su tutto il territorio italiano – ma anche un ruolo di sorveglianza sulla compatibilità finanziaria della spesa farmaceutica nazionale, che può essere esercitato anche attraverso interventi straordinari sul prezzo dei farmaci e sulla loro rimborsabilità. In questo senso anche la giurisprudenza amministrativa ha affermato che la competenza ad intervenire in materia di prezzi al pubblico dei farmaci, invero, è stata attribuita dal legislatore al Sistema Sanitario Nazionale in generale ed all'Agenzia del farmaco – AIFA, la quale, in particolare, è dotata (a norma dell' art. 1, comma 408 della l. n. 266/2005 – Legge Finanziaria 2006) del potere di “procedere, in caso di superamento del tetto di spesa di cui al comma 1, [...] ad una temporanea riduzione del prezzo dei farmaci comunque dispensati o impiegati dal Servizio sanitario nazionale, nella misura del 60 per cento del superamento” (Cons. Stato, sent. 5911/07 reperibile sul sito internet www.giustizia-amministrativa.it).

Dal quadro sopra descritto riemerge l'impatto sul sistema di somministrazione *off-label* dei farmaci della disposizione del Codice penale dell'art. 590-sexies c.p.⁴³ «Responsabilità colposa per morte o lesioni personali in ambito sanitario» introdotta a seguito dell'entrata in vigore della legge Gelli. L'abrogata legge 189/2012 sanciva la non imputabilità penale della condotta del medico sorretta da colpa lieve; la norma vigente specifica, invece, che qualora i reati di omicidio colposo e lesioni personali colpose vengano commessi nell'esercizio della professione sanitaria, si applicano le pene previste dalle generali norme incriminatrici, salvo il caso in cui il reato derivi da imperizia del sanitario che abbia rispettato le linee guida o le buone pratiche cliniche e assistenziali.

L'esimente contemplata dalla legge Gelli, che ha superato la distinzione tra i diversi gradi di colpa, trova applicazione nelle ipotesi di imperizia e nei casi in cui il sanitario abbia agito nel rispetto delle linee guida accreditate e approvate secondo il disposto dell'art. 5. Applicando il principio alla tematica di cui più strettamente ci si sta occupando, ossia l'uso compassionevole del farmaco, è evidente che il medico potrebbe essere impossibilitato a osservare le linee guida, nel caso non fossero ancora accreditate e approvate nel momento in cui si attua la scelta terapeutica, fondata quindi in quel momento su criteri diversi. Come visto, l'utilizzo compassionevole del medicinale può rientrare o in una sperimentazione per uso terapeutico nominale in base alle sole evidenze scientifiche e non anche nell'ambito di un protocollo o, viceversa, in un uso terapeutico cioè rivolto a più pazienti sulla base di un protocollo clinico definito e identico per tutti.

È quindi chiaro che la condotta del medico che opti per un uso compassionevole non possa essere valutata in base al canone dell'osservanza delle linee guida; un'ipotesi è che, in questo caso, possano piuttosto venire in soccorso le "sole" buone pratiche clinico-assistenziali, previste solo via subordinata dalla legge Gelli. Assume così particolare rilevanza l'analisi del concetto di "evidenza scientifica", posto che, anche nel caso di uso compassionevole del farmaco, si ponga il problema di capire se le buone pratiche accreditate dalla comunità scientifica possano essere un parametro sufficiente.

Si pensi alla lacuna di un'univoca definizione, a livello internazionale, di buona pratica clinico-assistenziale⁴⁴, che la giurisprudenza ha tentato di colma-

⁴³ L'art. 590-sexies c.p. stabilisce invece che: «se i fatti di cui agli articoli 589 e 590 sono commessi nell'esercizio della professione sanitaria, si applicano le pene ivi previste salvo quanto disposto dal secondo comma. Qualora l'evento si sia verificato a causa di imperizia, la punibilità è esclusa quando sono rispettate le raccomandazioni previste dalle linee guida come definite e pubblicate ai sensi di legge ovvero, in mancanza di queste, le buone pratiche clinico-assistenziali, sempre che le raccomandazioni previste dalle predette linee guida risultino adeguate alle specificità del caso concreto».

⁴⁴ Salvo che tentare di darne una definizione in qualche modo per "sottrazione"; ne sia un esempio la precisazione apparsa, 17 aprile 2018, sul sito ufficiale dell'Istituto superiore di sanità, in sede di presentazione del nuovo sistema nazionale delle linee guida (SNLG), che identifica le buone pratiche clinico-assistenziali nel-

re, affermando che «le linee-guida differiscono notevolmente, sotto il profilo concettuale, prima ancora che tecnico-operativo, dalle buone pratiche clinico-assistenziali, sostanziandosi in raccomandazioni di comportamento clinico sviluppate attraverso un processo sistematico di elaborazione concettuale, volto ad offrire indicazioni utili ai medici nel decidere quale sia il percorso diagnostico-terapeutico più appropriato alle specifiche circostanze cliniche [...] e costituiscono il condensato delle acquisizioni scientifiche, tecnologiche e metodologiche concernenti i singoli ambiti operativi [...]. Esse consistono dunque nell'indicazione di standards diagnostico-terapeutici conformi alle regole dettate dalla migliore scienza ed esperienza medica, a garanzia della salute del paziente e costituiscono il condensato delle acquisizioni scientifiche, tecnologiche e metodologiche concernenti i singoli ambiti operativi e quindi qualcosa di molto diverso da una semplice buona pratica clinico-assistenziale»⁴⁵.

Quindi, al fine di far rientrare nell'alveo di applicabilità della legge Gelli anche la condotta del medico che sottopone il paziente a uso compassionevole di farmaco non autorizzato o autorizzato per indicazioni diverse da quelle applicate al caso di specie, si potrebbe ipotizzare che l'unico parametro di "sapere codificato"⁴⁶ in forza del quale poter valutare, da parte del giudice, la condotta del medico è la buona pratica clinica. A chiusura, occorrerebbe altresì domandarsi se la buona pratica clinica sancita a parametro della punibilità o meno del medico dalla legge Gelli sia sovrapponibile alla definizione fornita dal D.Lgs. 200/2007 quale insieme «di requisiti in materia di qualità in campo etico e scientifico, riconosciuti a livello internazionale, che devono essere osservati ai fini del disegno, della conduzione, della registrazione e della comunicazione degli esiti della sperimentazione clinica con la partecipazione di esseri umani». Dal combinato disposto dell'art. 1 del DM e del d.lgs. 200/2007 sembrerebbe in effetti possibile avvicinare concettualmente la buona pratica clinica – da adottarsi in materia di sperimentazioni interventistiche di medicinali – a quella in caso di uso compassionevole. Tuttavia, non si può immaginare che il grado di robustezza dei dati e dei requisiti a sostegno della proceduralizzazione della sperimentazione interventistica sia identica a quella per la conduzione di quella a uso compassionevole: a

le LG internazionali di elevata qualità, nei *position statements* e nelle raccomandazioni di agenzie e istituzioni nazionali/internazionali o di società scientifiche e *low or negative valuelists*.

⁴⁵ Cassazione penale sez. IV, 21 marzo 2019, n. 28102 nota di P. Grillo, in *Diritto & Giustizia*, 2019, 28 giugno che si è pronunciata, ai fini dell'applicabilità dell'art. 590-*sexies* c.p., allorché manchino linee – guida approvate ed emanate mediante il procedimento di cui all'art. 5 l. n. 24 del 2017 nel cui frangente può farsi richiamo alle linee guida attualmente vigenti, considerandole alla stregua di buone pratiche clinico-assistenziali sebbene vi siano delle differenze.

⁴⁶ F. Cembrani, *Irresponsabilità penale del medico e qualità metodologica del sapere scientifico codificato medical and methodological quality of the scientific code*, in *Rivista Italiana di Medicina Legale (e del Diritto in campo sanitario)*, 1 aprile 2019, fasc. 2, 645 ss.

questo proposito il legislatore prevede che il farmaco utilizzato con altra indicazione terapeutica sia stato almeno sperimentato con studio in fase seconda (con cui si verifica almeno la sicurezza sull'uomo), e che vi siano dati disponibili sufficienti per formulare un favorevole giudizio sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale richiesto.

6. *Spunti conclusivi. L'emergenza Covid-19 tra cambiamenti giuridici e nuove occasioni per la scienza verso una nuova frontiera dell'“evidenza scientifica” nell'off-label*

Tali schemi procedurali sopra descritti relativamente all'accesso precoce al farmaco stanno subendo alcune modifiche, imposte dalla decretazione d'urgenza per l'impellente necessità di salvare la salute collettiva. L'uso compassionevole del farmaco in via sperimentale, unica strada percorribile nei mesi di attesa del vaccino, è avvenuto in un sostanziale ribaltamento tra regola ed eccezione imposto dallo stato emergenziale in corso. Anche la sperimentazione dei farmaci è così stata investita dalla decretazione d'urgenza, in particolare con il D.L. 17 marzo 2020, n. 18 «Misure di potenziamento del Servizio sanitario nazionale e di sostegno economico per famiglie, lavoratori e imprese connesse all'emergenza epidemiologica da Covid-19» che all'art. 17 prevede «Disposizioni urgenti materia di sperimentazione dei medicinali e dispositivi medici per l'emergenza epidemiologica da Covid-19».

Il decreto legge prevede che, limitatamente al periodo di emergenza, proprio al fine di migliorare la capacità di coordinamento e di analisi delle “evidenze scientifiche disponibili”, è affidata all'AIFA la possibilità di accedere a tutti i dati degli studi sperimentali e degli usi compassionevoli dei medicinali anti-Covid-19 oggetto di ricerca presso i centri sperimentali italiani. A differenza delle procedure amministrative ordinarie, la Commissione tecnico scientifica (CTS) dell'AIFA, appositamente istituita, esercitando una sorta di controllo questa volta sì preventivo, è responsabile della valutazione di tutti i protocolli di studio elaborati dai centri sperimentati italiani. Sempre nel corso dell'emergenza, è stato previsto un dialogo tra AIFA e il Comitato tecnico dell'Unità di crisi del Dipartimento della Protezione Civile, affinché si istituisca una raccolta dei dati centralizzata dei protocolli e delle evidenze scientifiche acquisite nel tempo relativamente a questo sconosciuto virus. Un ulteriore elemento di differenziazione rispetto a quanto ordinariamente previsto è rappresentato dalla costituzione di un sistema di centralizzazione delle funzioni del Comitato etico unico (e nazionale), in capo a quello già afferente all'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma (con-

fermandone così l'eccellenza nel settore), chiamato a esprimere un parere nazionale, assumendo a parametro la valutazione sui dati precedentemente raccolti e analizzati dalla CTS dell'AIFA. Il parere rilasciato dal Comitato etico nazionale è pubblicato sul sito dell'AIFA, a cui spetta anche il rilevante compito di diffondere le procedure in forza delle quali i centri sperimentali possono attuare procedure di attuazione degli studi presso le strutture sanitarie aderenti.

In questo caso, non si può che osservare come l'emergenza imposta nel salvare vite stravolga in qualche modo sia l'ordine dei fattori sotto il profilo autorizzativo, sia i momenti di intervento dei diversi soggetti competenti nella rete della sperimentazione sopra descritta. In questo caso, non si attua infatti prioritariamente un rapporto tra promotore dello studio, sperimentatore e struttura sanitaria, ponendo invece l'accento direttamente sul medico supportato da un'acquisizione generalizzata e ampia di dati scientifici che, in modo del tutto sorprendente, costituiscono quel substrato sul quale si creano "le evidenze scientifiche" delle buone pratiche cliniche assistenziali.

La pandemia da Covid-19 ha fatto scendere in campo le forze della scienza farmacologica e medica contro un male nuovo, invisibile, mortale⁴⁷. L'emergenza sanitaria rappresenta l'occasione per la decretazione d'urgenza di condurre la scienza medica lungo un percorso unitario, caratterizzato da un «organismo unico»⁴⁸, un singolo Comitato etico nazionale, da un'unica piattaforma di trasmissione delle informazioni e di condivisione in tempo reale dei dati scientifici.

Si sta in fondo assistendo all'Open Science in *off-label* che, a dispetto delle definizioni e forse al di fuori di queste, sta creando quel concetto di "evidenza scientifica" in tempo reale, a riprova dell'esistenza di un sapere essenziale, non codificato, fondato su valori costituzionali che, quando tale potrà essere, assumerà quasi la valenza di un sapere medico nevralgico per la salute globale.

⁴⁷ M. Nocelli, *La lotta contro il coronavirus e il volto solidaristico del diritto alla salute*, in *Osservatorio emergenza COVID-19 Paper – 11 marzo 2020*, in *Federalismi.it*

⁴⁸ P. Giordano, *Nel contagio*, Torino, 2020.

Analisi dell'architettura giuridica delle responsabilità in materia di sperimentazione di farmaci. La decretazione d'urgenza punta sui modelli off-label in tempo di emergenza sanitaria Covid-19

Il contributo, partendo dalla composizione delle responsabilità in capo ai principali attori coinvolti nelle sperimentazioni cliniche di farmaci, considera gli effetti del rovesciamento degli schemi dettato dal d.l. 18/2020 «Misure di potenziamento del Servizio sanitario nazionale e di sostegno economico per famiglie, lavoratori e imprese connesse all'emergenza epidemiologica da COVID-19». In particolare, l'analisi della gestione del rischio sarà seguita dal vaglio delle tesi contrapposte che vedono la fonte del rischio risiedere o nell'attività sperimentale – intesa come intrinsecamente pericolosa – o nel farmaco, inteso di per sé come prodotto pericoloso.

Analysis of the legal framework of the liability regarding drug testing. Off-label models seem to be preferred by the emergency legislation in times of Covid-19 health crisis.

Starting from the responsibility's structure of the main actors involved in the drugs' clinic tests, the paper considers the effects of the reversed schemes provided by Law Decree 18/2020, providing “strengthening measures for the National health Service and economic support measures related to Covid-19 epidemiologic emergency for families, workers and companies”.

In particular, the analysis of the risk management shall be followed by the study of the opposing thesis that address as the main sources of the risk either the testing activity – as inherently dangerous – or the drug itself, meant as a dangerous product.

