

Pubblicato il 11/12/2020

N. 07097/2020 REG.PROV.CAU.
N. 09070/2020 REG.RIC.



R E P U B B L I C A I T A L I A N A

Il Consiglio di Stato

in sede giurisdizionale (Sezione Terza)

ha pronunciato la presente

ORDINANZA

sul ricorso numero di registro generale 9070 del 2020, proposto da Antonio Marfella, Serafino Fazio, Ruggero Di Biagi, Stefania Marchesi, Riccardo Szumski, Andrea Carlo Mangiagalli, Francesca Di Marco, Cristiana Belloli, Dario Lisciandrano, Alessandro Ramponi, Gabriele Gianlupi, Pamela Pacini, Massimo Sorghi, Cristoforo Cassisa, Patrizia Rodriguez, Giovanni Moretti, Melissa Guzzetta, Antonio Gobbi, Marco Mazzoni, Gabriella Famoso, Flavio Sinchetto, Guido Domenico Rizzato, Marta Moretti, Lucia Fattore, Giuseppe Belleri, Renato Mattina, Vanessa Capitanio, Francesca Perri, Elena Nicali, Federica Mazio, Ciro Alfieri, Massimo Romano, Luca Poretti, Matteo Scotto Di Vetta, Valeria Fazio, Francesco Turrà, Flora Affuso, Giuseppe Avitabile, Gennaro Sammartino, Donato Pulcini, Roberto D'Angelo, Francesco Paolo Zagaria, rappresentati e difesi dall'Avvocato Erich Grimaldi, con domicilio eletto presso lo studio dell'Avvocato Valentina Piraino in Roma, via Rodolfo Lanciani, n. 69;

contro

AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco, in persona del Presidente *pro tempore*, rappresentata e difesa *ex lege* dall'Avvocatura Generale dello Stato, presso i cui uffici è domiciliata in Roma, via dei Portoghesi, n. 12;

Ministero della Salute, non costituito in giudizio;

per la riforma

n. 7069 del 16 novembre 2020 dell'ordinanza cautelare del Tribunale amministrativo regionale per il Lazio, sede di Roma, sez. III, resa tra le parti, concernente la sospensione dell'autorizzazione all'utilizzo *off label* di idrossiclorochina per il trattamento del COVID-19 al di fuori degli studi clinici rinnovata da AIFA con nota del 22 luglio 2020 riferentesi alla scheda del farmaco pubblicata sul sito di AIFA.

visto l'art. 25 del d.l. n. 137 del 2020;

visto l'art. 4, comma 1, del d.l. n. 27 del 2020, conv. con mod. in l. n. 70 del 2020;

visto l'art. 62 c.p.a.;

visti il ricorso in appello e i relativi allegati;

visti tutti gli atti della causa;

viste le produzioni documentali effettuate dagli appellanti il 7 dicembre 2020 e le note difensive di AIFA depositate il 9 dicembre 2020;

visto l'atto di costituzione in giudizio di AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco;

vista la impugnata ordinanza cautelare del Tribunale amministrativo regionale di reiezione della domanda cautelare presentata dagli odierni appellanti in primo grado;

relatore nella camera di consiglio del giorno 10 dicembre 2020 il Consigliere Massimiliano Noccelli, mentre nessuno è comparso per le parti, che non hanno chiesto di discutere oralmente la causa da remoto;

1. Gli appellanti sono medici specialisti che, durante la pandemia da SARS-CoV-2, si sono occupati dei pazienti affetti da tale patologia e hanno esercitato la loro

attività sul territorio nazionale, somministrando a tali pazienti, nella prima fase della pandemia, l'idrossiclorochina.

1.1. L'idrossiclorochina è un farmaco analogo della cloroquina, chimicamente molto simile, che ne condivide il meccanismo di azione, ed è un antimalarico, attualmente utilizzato nel nostro Paese in campo reumatologico alla dose di 200 mg $\times$ 2, anche per periodi molto lunghi.

1.2. Da decenni l'idrossiclorochina (di qui in avanti, per brevità, anche solo HCQ) viene usata non solo per curare la malaria, ormai debellata in Italia, ma contro l'artrite reumatoide e il *lupus* eritematoso in virtù della sua efficace azione di riduzione dei livelli di anticorpi fosfolipidi, tanto da essere somministrato in Italia a circa 60.000 pazienti affetti da tali malattie autoimmuni.

1.3. Studi *in vitro* mostrano che l'HCQ sarebbe attiva anche contro il SARS-CoV-2 mediante l'inibizione della sintesi degli acidi nucleici, la glicosizzazione della proteina virale, la *viral assembly* e il rilascio del *virus*, anche se diversi studi in modelli animali, come ricorda l'Agenzia Italia del Farmaco – AIFA (di qui in avanti, per brevità, solo AIFA) a p. 2 della apposita scheda sull'«*idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19*» pubblicata sul sito ufficiale www.aifa.gov.it da ultimo aggiornata – c.d. *update* – al 25 novembre 2020, alla quale spesso si farà riferimento, non hanno evidenziato una particolare efficacia nel ridurre l'infezione da SARS-CoV-2.

1.4. La diretta efficacia antivirale *in vivo*, come si dirà, è oggetto di un acceso dibattito nella comunità scientifica, in assenza, allo stato, di incontrovertibili evidenze cliniche e a fronte di raccomandazioni provenienti da organismi tecnico-scientifici internazionali, come l'Agenzia europea per i medicinali – EMA (*European Medicines Agency*, di qui in avanti, per brevità, EMA), che anche in seguito ai primi studi clinici eseguiti ne hanno comunque raccomandato un utilizzo moderato nell'ambito degli stessi studi o in programmi nazionali di gestione dell'emergenza unicamente in pazienti monitorati sotto stretto

monitoraggio o, in certi casi, ne hanno sottolineato la tossicità cardiaca ad elevati dosaggi, come era all'inizio emerso nello studio *Solidarity*, dapprima sospeso il 26 maggio 2020 e poi riaperto il 4 giugno 2020 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO, *World Health Organization*) nel braccio di trattamento per l'idrossiclorochina.

1.5. L'azione farmacologica della molecola, quale emersa in *vitro*, sarebbe molteplice e in particolare comporterebbe:

- a) l'aumento del PH endosomiale con la conseguente inibizione della fusione tra membrana della cellula e virus;
- b) l'inibizione della glicosilazione del recettore cellulare ACE2, che interferisce ulteriormente con il legame tra virus e recettore ACE2;
- c) l'inibizione del trasporto del virus dall'endosoma all'endolisoma, richiesto per il rilascio del genoma virale all'interno della cellula;
- d) l'effetto immunomodulatorio.

1.6. Già nel 2005 alcuni articoli pubblicati dal *National Institute of Health* nella rivista *Virology* avevano evidenziato l'efficacia e la sicurezza dell'HCQ verso il SARS-CoV-1.

1.7. Nella prima fase della pandemia da SARS-CoV-2 AIFA, così come del resto altre Agenzie nazionali europee ed extraeuropee, ha inizialmente consentito, con la determina n. 258 del 2020, l'utilizzo *off label* – e, cioè, al di fuori del normale utilizzo terapeutico già autorizzato all'atto di immissione in commercio per artrite reumatoide in fase attiva e cronica e *lupus* eritematoso discoide e disseminato – dell'idrossiclorochina e ha reso prescrivibili a carico del Servizio Sanitario Nazionale, in deroga a quanto previsto dalla l. n. 648 del 1996, taluni farmaci, tra i quali la cloroquina e, appunto, l'idrossiclorochina.

1.8. Pressoché in concomitanza e in accordo con le coeve raccomandazioni dell'EMA del 29 maggio 2020, a cui si accennato (v. § 1.4.), AIFA, con la nota del 26 maggio 2020 che ha modificato la scheda del farmaco pubblicata sul sito

istituzionale, ha tuttavia disposto dopo pochi mesi la sospensione dell'autorizzazione all'utilizzo *off label* dell'idrossiclorochina per il trattamento del SARS-CoV-2, se non nell'ambito di studi clinici controllati, e la sua esclusione dalla rimborsabilità a carico del Servizio sanitario nazionale.

1.9. Alla base di questa determinazione AIFA, come emerge anche dalla memoria difensiva depositata il 7 dicembre 2020 dall'Avvocatura Generale dello Stato avanti a questo Consiglio, ha posto talune evidenze sperimentali, emergenti dagli studi clinici randomizzati e controllati (RCT: *randomized controlled trial*), che avrebbero rivelato un profilo di efficacia assai incerto del farmaco nel contrasto al virus e un rischio di tossicità, in particolare cardiaca, rilevante ad elevati dosaggi.

2. Gli appellanti, nella loro qualità di medici che avevano sino a quel momento prescritto l'idrossiclorochina ai pazienti, hanno proposto ricorso contro la nota di AIFA avanti al Tribunale amministrativo regionale per il Lazio, sede di Roma (di qui in poi il Tribunale), e ne hanno chiesto, previa sospensione, l'annullamento.

2.1. Essi hanno in sintesi sostenuto che l'idrossiclorochina, sulla base di studi clinici pubblicati su riviste internazionali accreditate, sarebbe efficace nella lotta contro il virus, censurando il difetto di istruttoria che inficerebbe le determinazioni di AIFA, e hanno lamentato la lesione della loro autonomia decisionale, tutelata dalla Costituzione e dalla legge, nel prescrivere tale farmaco, in scienza e coscienza e sotto propria responsabilità, ai pazienti non ospedalizzati che acconsentano alla sua somministrazione in assenza di un'altra valida alternativa terapeutica per la cura domiciliare del SARS-CoV-2.

2.2. Nel primo grado del giudizio avanti al Tribunale si sono costituiti il Ministero della Salute e AIFA stessa, che si sono opposti entrambi all'accoglimento del ricorso e della connessa domanda cautelare.

2.3. Il Tribunale, con l'ordinanza n. 5911 del 14 settembre 2020 non impugnata, ha respinto la domanda cautelare perché non ha ravvisato da un lato, sul piano del *fumus boni iuris*, il difetto di istruttoria nel provvedimento dell'AIFA, considerando i numerosi studi randomizzati pubblicati nella primavera del 2020 circa l'inefficacia o la scarsa efficacia dell'idrossiclorochina in uno con la sua tossicità cardiaca, e dall'altro ha escluso, sul piano del *periculum in mora*, che sussistesse un grave pregiudizio per i ricorrenti derivante dall'impiego di un trattamento terapeutico anziché di un altro.

2.4. Con la successiva nota del 22 luglio 2020 AIFA ha ritenuto, a fronte di un profilo di efficacia assai incerto e di un rischio di tossicità rilevante, di confermare la sospensione dell'utilizzo *off label* dell'idrossiclorochina e della clorochina al di fuori degli studi clinici controllati.

2.5. Anche questa nuova misura è stata impugnata dai ricorrenti avanti al Tribunale con ricorso per motivi aggiunti al fine di ottenerne, sempre previa sospensione in via cautelare, l'annullamento.

2.6. AIFA si è opposta all'accoglimento anche di questo ulteriore ricorso sulla base delle esperienze internazionali confermate, a suo avviso, delle evidenze scientifiche già poste a base del provvedimento adottato il 26 maggio 2020.

2.7. Il Tribunale con l'ordinanza n. 7069 del 16 novembre 2020 ha respinto l'istanza cautelare, proposta con il ricorso per motivi aggiunti, perché, a suo avviso, dopo il rigetto della precedente istanza cautelare, con l'ordinanza n. 5911 del 14 settembre 2020, non sarebbero emerse circostanze nuove tali da giustificare, ai sensi dell'art. 58 c.p.a., la revoca del precedente provvedimento collegiale.

3. I medici ricorrenti in primo grado hanno perciò proposto appello cautelare contro questa nuova ordinanza di rigetto avanti a questo Consiglio di Stato, articolando quattro motivi di censura che di seguito saranno esaminati, e ne hanno chiesto, previa emissione di misure provvisorie in via monocratica ai sensi

dell'art. 56 c.p.a., la riforma, al fine di consentire loro la prescrizione dell'idrossiclorochina ai pazienti che ne abbiano bisogno.

3.1. Il Presidente della III Sezione, con il decreto n. 6786 del 24 novembre 2020, ha respinto con un'articolata motivazione, che ha comunque raccomandato ad AIFA un approfondimento istruttorio nell'incertezza delle evidenze scientifiche, l'istanza cautelare monocratica proposta dagli appellanti.

3.2. AIFA si è costituita avanti a questo Consiglio con la memoria depositata il 7 dicembre 2020 e ha chiesto di respingere la domanda cautelare.

3.3. Gli appellanti hanno depositato lo stesso 7 dicembre 2020 una relazione di consulenza di parte, a firma del Prof. Alessandro Capucci, del Prof. Luigi Cavanna e della dott.ssa Paola Varese, nonché le Linee guida per la profilassi antimalarica.

3.4. La resistente AIFA ha depositato il 9 dicembre 2020 le proprie note difensive ai sensi dell'art. 4 del d.l. n. 28 del 2020, conv. con mod. in l. n. 70 del 2020, e dell'art. 25 del d.l. n. 137 del 2020.

3.5. Infine, nella camera di consiglio del 10 dicembre 2020 fissata sempre ai sensi dei citati art. 4, comma 1, del d.l. n. 28 del 2020, conv. con mod. in l. n. 70 del 2020, e art. 25 del d.l. n. 137 del 2020, il Collegio, sulla base degli scritti difensivi e dei documenti ritualmente depositati dalle parti, ha trattenuto la causa in decisione.

4. L'appello cautelare è fondato per le ragioni e nei limiti che qui di seguito si espongono.

5. L'ordinanza del Tribunale qui impugnata ha respinto la nuova domanda cautelare proposta con il ricorso per motivi aggiunti, *«da valere quale ricorso autonomo»*, perché, a suo avviso, non sussistono le circostanze sopravvenute che giustificerebbero la revoca o la modifica del precedente provvedimento cautelare.

5.1. Il primo giudice ha richiamato a tale riguardo la disposizione dell'art. 58, comma 1, c.p.a., a mente della quale le parti possono riproporre la domanda cautelare al collegio o chiedere la revoca o la modifica del provvedimento cautelare collegiale se si verificano mutamenti nelle circostanze o se allegano fatti anteriori di cui si è acquisita conoscenza successivamente al provvedimento cautelare.

5.2. La qualificazione dell'istanza cautelare da parte del Tribunale come richiesta di revoca, ai sensi dell'art. 58 c.p.a., non è corretta, come osservano gli appellanti con il primo motivo di censura, perché essi hanno proposto anche formalmente una nuova istanza cautelare connessa all'impugnativa di un nuovo provvedimento, quello del 22 luglio 2020.

5.3. Ma, anche volendo qualificare detta istanza come revoca e ponendosi quindi nell'ottica dell'art. 58 c.p.a., il primo giudice non ha considerato che, in una situazione come quella attuale di grave emergenza epidemiologica, nella quale si susseguono studi, ricerche, analisi sull'infezione da Sars-CoV-2 e di giorno in giorno vengono aggiornati i dati sulle terapie, sulle sperimentazioni, sui contagi e, purtroppo, sui decessi, fatto ormai notorio, è ben difficile negare, già sul piano logico prima ancora che cronologico, la sopravvenienza di elementi, peraltro ben documentati dai ricorrenti anche a conforto del ricorso per motivi aggiunti, e dunque di quei «*mutamenti delle circostanze*» che non solo possano, ma anzi debbano comportare una rivalutazione attualizzata e informata delle misure adottate dalle autorità competenti per fronteggiare la diffusione del virus.

5.4. La situazione epidemiologica è infatti in continua evoluzione e richiede un costante aggiornamento ai nuovi dati non solo ai medici e alle strutture sanitarie, pubbliche e private, ma alla stessa autorità regolatoria.

5.5. AIFA stessa, del resto, ha ammesso nella propria memoria difensiva – v., in particolare, p. 16 – di avere adottato il provvedimento del 22 luglio 2020, a conferma di quello precedente del 26 maggio 2020, proprio sulla scorta delle

nuove evidenze scientifiche che, a suo avviso, ne avrebbero sconsigliato l'utilizzo nella cura della patologia.

5.6. È dunque fondato, come già ha rilevato in fase monocratica il decreto presidenziale n. 6786 del 24 novembre 2002 pur nel respingere la domanda di cautela provvisoria, il motivo di censura (pp. 5-7 del ricorso), con il quale gli odierni appellanti lamentano che il Tribunale avrebbe trattato la nuova istanza cautelare come una richiesta di revoca del precedente provvedimento e non già, invece, come una nuova istanza accessoria alla proposizione del ricorso per motivi aggiunti contro il nuovo provvedimento di AIFA che, pur confermativo del precedente, aveva posto a base della nuova autonoma determinazione proprio elementi sopravvenuti rispetto al primo.

5.7. Quando pure si volesse qualificare la nuova istanza cautelare ai sensi dell'art. 58 c.p.a., come ha fatto il Tribunale, non si potrebbe negare l'esistenza di elementi sopravvenuti che potevano giustificare il riesame della questione, consistenti nei nuovi studi allegati a conforto della asserita efficacia del farmaco, e, sussistendone i presupposti, l'accoglimento della domanda, come ora si chiarirà passando all'esame degli altri tre motivi di censura proposti dagli appellanti.

6. Ritiene il Collegio di invertire per ragioni di logica l'ordine di esame delle censure con le quali gli appellanti hanno lamentato l'illegittimità della nota di AIFA, rispettivamente, per la violazione del principio della libertà prescrittiva del medico curante (II motivo, pp. 7-9 del ricorso), per la carenza motivazionale con riferimento alla mancata valutazione degli studi clinici prodotti (III motivo, pp. 9-14 del ricorso) e per l'assenza di farmaci appropriati per la terapia domiciliare (IV motivo, pp. 14-16 del ricorso).

7. La sospensione dell'autorizzazione all'utilizzo *off label* dell'idrossiclorochina per la cura del SARS-CoV-2 al di fuori degli studi clinici, che qui viene contestata, può ritenersi legittima, secondo la sommaria delibazione qui consentita, solo a

due condizioni e, cioè, che questo utilizzo, sulla base delle conoscenze scientifiche e delle evidenze sperimentali, non sia *efficace* e *sicuro* per i pazienti non ospedalizzati, in presenza di sintomi lievi e/o moderati, sicché solo se mancasse una di tali condizioni – l'efficacia o la sicurezza – AIFA potrebbe legittimamente sospendere l'uso *off label* del farmaco per la cura contro il virus e limitare l'autonomia decisionale e la libertà prescrittiva del medico, pur non assolute e soggette a limiti nel nostro ordinamento, di cui gli appellanti reclamano tutela avanti al giudice amministrativo.

7.1. Occorre subito confutare il rilievo difensivo di AIFA, ribadito anche nelle note difensive depositate il 9 dicembre 2020, secondo cui il ricorso sarebbe inammissibile per sostanziale carenza di lesività negli atti impugnati perché essa, con le note del 26 maggio 2020 e del 22 luglio 2020, avrebbe solo proibito il rimborso del farmaco per tale uso a carico del Servizio Sanitario Nazionale, ai sensi dell'art. 1, comma 4, del d.l. n. 356 del 1996, conv. in l. n. 648 del 1996, ma non avrebbe vietato ai medici di prescriverlo *off label*, sotto propria responsabilità, ai pazienti che vi acconsentano, come prevede l'art. 3, comma 2, del d.l. n. 23 del 1998, conv. in l. n. 94 del 1998, al quale AIFA non avrebbe inteso derogare né contravvenire.

7.2. Il Collegio prende atto che AIFA oggi e in questa sede riconosce l'autonomia decisionale del medico sancita dalla legge, che essa afferma di non aver voluto limitare in nessun modo quanto all'utilizzo dell'idrossiclorochina, e ne trarrà le debite conseguenze in sede conformativa, come si vedrà più avanti (§ 26 della presente ordinanza), ma deve pur rilevare, al contrario di quanto AIFA sostiene, che con la nota del 22 luglio 2020 AIFA, senza fare alcun riferimento al regime della rimborsabilità (contenuto, invece, nella precedente nota del 26 maggio 2020), ha voluto solo confermare, sulla base di nuove evidenze, la sospensione dell'autorizzazione all'utilizzo *off label* del farmaco al di fuori degli studi clinici randomizzati controllati.

7.3. A torto AIFA sostiene dunque che con le due note impugnate essa non ha inteso limitare la libertà prescrittiva del medico, sancita, come meglio si dirà, dall'art. 3, comma 2, del d.l. n. 23 del 1998, conv. in l. 94 del 1998, ma solo escludere la rimborsabilità del farmaco per l'uso *off label* a carico del Servizio sanitario nazionale, determinazione, quest'ultima dell'onere economico, la cui legittimità, del resto, non è nemmeno oggetto di contestazione nel presente giudizio.

7.4. AIFA, già nella nota del 26 maggio 2020, ha chiarito che *«l'eventuale prosecuzione di trattamenti già avviati è affidata alla valutazione del medico curante»*, confermando poi il divieto di ricorrere all'utilizzo *off label* dell'idrossiclorochina nella nota del 22 luglio 2020, qui impugnata, e nella stessa scheda sull'idrossiclorochina in www.aifa.gov.it (p. 1), già citata e aggiornata al 25 novembre 2020, ha di recente ribadito, senza fare riferimento al regime di non rimborsabilità (nemmeno, si ribadisce, qui contestata), che *«l'utilizzo nei pazienti a domicilio di bassa gravità e nelle fasi iniziali della malattia, per il quale al momento esistono dati che, ancorché negativi, sono molto limitati, può essere consentito solo nell'ambito di studi clinici randomizzati controllati»*, ciò che elimina ogni dubbio, laddove vi fosse, sul fatto che in forza di tali determinazioni, per come sono state percepite e interpretate da tutti gli operatori sanitari sino ad oggi in Italia, solo l'eventuale prosecuzione di trattamenti con l'idrossiclorochina già avviati prima di tali provvedimenti sarebbe stato possibile e non più l'inizio di nuovi trattamenti con altri pazienti, a meno che non si trattasse di sperimentazioni in studi clinici randomizzati e controllati.

7.5. D'altro canto, come ricorda la stessa AIFA nella memoria difensiva (pp. 6-7), con la determinazione n. 484 del 2020, pubblicata in G.U. n. 112 del 2 maggio 2020, essa ha stabilito che non solo il regime di rimborsabilità del farmaco, ma lo stesso uso *off label* di taluni farmaci – tra cui l'idrossiclorochina – sarebbe stato consentito unicamente nell'ambito del piano nazionale di emergenza COVID-19

e nel rispetto degli elementi riportati nelle schede pubblicate e aggiornate sul sito dell'AIFA e, dunque, nella scheda modificata con le citate note del 26 maggio 2020 e del 22 luglio 2020, le cui condizioni devono dunque considerarsi e sono state sempre considerate vincolanti, ad oggi, per la prescrizione medica da parte del curante.

8. La sospensione dell'autorizzazione all'utilizzo *off label* dell'idrossiclorochina, se così intesa ed estesa nei confronti dei medici, pure in una fase emergenziale come quella presente e pure in assenza di evidenze certe e incontrovertibili, deve poggiare comunque su di un solido o almeno plausibile fondamento scientifico.

8.1. Pecca perciò di astrattezza e non è decisivo l'ulteriore argomento di AIFA (v. p. 12 della memoria difensiva) – peraltro del tutto contraddittorio con l'obiezione, appena esaminata, di non aver mai voluto vietare ai medici la prescrizione *off label* del farmaco – secondo cui le decisioni da essa assunte, lungi dall'essere viziate sotto il profilo del difetto di istruttoria, troverebbero la loro ragione fondante nelle migliori evidenze scientifiche disponibili e, dunque, nell'ottica della maggior garanzia di sicurezza per i pazienti e della tutela della salute pubblica, attraverso l'accesso al farmaco garantito da risultati scientifici robusti sotto il profilo metodologico, sicché tali decisioni, frutto di discrezionalità tecnica nella sua massima espressione, non sarebbero sindacabili, tantomeno in una fase cautelare del giudizio come questa, nel merito delle scelte, sul quale essa non intende accettare il contraddittorio.

8.2. Un simile argomento non può essere condiviso in quanto, benché sia in astratto indiscutibile e insostituibile il ruolo di AIFA nell'esercizio della farmacovigilanza e nella tutela della salute pubblica – confermato prima del resto dall'art. 17 del d.l. n. 18 del 2020 (c.d. decreto "*Cura Italia*"), conv. con mod. in l. n. 27 del 2020, ora abrogato, e poi dall'art. 40 del d.l. n. 23 del 2020, conv. con mod. in l. n. 40 del 2020 – e benché sia altrettanto indiscutibile e insostituibile in astratto il fondamento scientifico delle decisioni assunte dall'autorità in materia

sanitaria, in concreto nessuna delle determinazioni di AIFA, anche le più delicate come quelle sull'utilizzo di farmaci *off label* contro SARS-CoV-2, può sottrarsi in uno Stato di diritto, secondo il dettato della Costituzione (artt. 24, comma primo, 103, comma primo, e 113, comma secondo, Cost.), al sindacato giurisdizionale del giudice amministrativo sul corretto esercizio della discrezionalità tecnica.

8.3. L'art. 113, comma secondo, Cost. prevede che la tutela giurisdizionale delle situazioni giuridiche soggettive, avanti al giudice amministrativo, non può essere esclusa o limitata «*per determinate categorie di atti*» e nemmeno, dunque, per gli elementi della scheda relativa all'idrossiclorochina, che ne impediscono la prescrizione *off label*.

8.4. Ad AIFA compete certo il delicato compito di consentire anche in questa fase emergenziale dovuta al SARS-CoV-2, come detto (v., *supra*, § 7.5.), l'utilizzo *off label* di un farmaco per un uso terapeutico diverso da quello per il quale è stata autorizzata la sua immissione in commercio, eventualmente attraverso gli studi sperimentali e gli usi compassionevoli dei farmaci ai sensi del richiamato art. 17 del decreto “*Cura Italia*” e delle successive modifiche, ma la stessa AIFA, come del resto ha espressamente riconosciuto nelle sue difese, non può vietare al singolo medico di prescrivere *off label* il farmaco se non incorrendo nel vizio di eccesso di potere per difetto di istruttoria e, come si dirà, nella violazione del citato art. 3, comma 2, del d.l. n. 23 del 1998, ove non esistano effettive condizioni di *inappropriatezza* o *insicurezza* nell'utilizzo *off label* fondate su una solida base scientifica.

8.5. La c.d. *riserva di scienza* che compete ad AIFA non si sottrae al sindacato del giudice amministrativo, nemmeno in sede cautelare e meno che mai nell'attuale fase di emergenza epidemiologica, per l'indefettibile esigenza, connaturata all'esistenza stessa della giurisdizione amministrativa e consacrata dalla Costituzione, di tutelare le situazioni giuridiche soggettive, a cominciare da quelle che hanno un radicamento costituzionale come il fondamentale diritto alla salute,

a fronte dell'esercizio del potere pubblico e, dunque, anche della discrezionalità c.d. tecnica da parte dell'autorità competente in materia sanitaria.

9. Senza qui voler ripercorrere il lungo tragitto evolutivo che ha condotto alla garanzia di una più intensa ed effettiva tutela giurisdizionale, secondo la consolidata giurisprudenza di questo Consiglio (v., *ex plurimis*, Cons. St., sez. VI, 6 luglio 2020, n. 4322), il sindacato giurisdizionale sugli apprezzamenti tecnici della amministrazione può oggi svolgersi non in base al mero controllo formale ed estrinseco dell'*iter* logico seguito dall'autorità amministrativa, bensì alla verifica diretta dell'attendibilità delle operazioni tecniche sotto il profilo della loro coerenza e correttezza, quanto a criterio tecnico ed a procedimento applicativo.

9.1. Non si tratta, come afferma AIFA, di sindacare il merito di scelte opinabili, ma di verificare se queste scelte siano assistite da una *credibilità razionale* supportata da valide leggi scientifiche e correttamente applicate al caso di specie.

9.2. Il controllo giurisdizionale, teso a garantire una tutela delle situazioni giuridiche effettiva, anche quando si verta in tema di esercizio della discrezionalità tecnica di una autorità indipendente, non può essere perciò limitato ad un sindacato meramente estrinseco, estendendosi al controllo intrinseco, anche mediante il ricorso a conoscenze tecniche appartenenti alla medesima scienza specialistica applicata dall'amministrazione indipendente, sulla attendibilità, coerenza e correttezza degli esiti, in specie rispetto ai fatti accertati ed alle norme di riferimento attributive del potere.

9.3. In tale contesto, per quanto attiene all'esercizio della discrezionalità tecnica dell'autorità indipendente, il giudice amministrativo non può sostituirsi ad un potere già esercitato, ma deve solo stabilire se la valutazione complessa operata nell'esercizio del potere debba essere ritenuta corretta, sia sotto il profilo delle regole tecniche applicate, sia nella fase di contestualizzazione della norma posta a tutela della salute che nella fase di raffronto tra i fatti accertati ed il parametro contestualizzato.

9.4. Sul versante tecnico, in relazione alle modalità del sindacato giurisdizionale, quest'ultimo è volto a verificare se l'autorità abbia violato il principio di ragionevolezza tecnica, senza che sia consentito al giudice amministrativo, in coerenza con il principio costituzionale di separazione dei poteri, sostituire le valutazioni, anche opinabili, dell'amministrazione con quelle giudiziali.

9.5. In particolare, è ammessa una piena conoscenza del fatto e del percorso intellettuale e volitivo seguito dall'amministrazione nelle sue determinazioni (cfr. ad es. Cons. St., sez. VI, 5 agosto 2019, n. 5559).

9.6. Per usare altri termini il giudice amministrativo deve poter verificare che l'amministrazione abbia applicato in modo corretto alla vicenda concreta, in conformità ai principi propri del metodo scientifico prescelto (*in juxta propria principia*), le regole del sapere specialistico applicabili al settore dell'attività amministrativa sottoposta all'esercizio del potere regolatorio, ad evitare che la discrezionalità tecnica del decisore pubblico trasmodi in un incontrollabile, e dunque insindacabile, arbitrio (v. Cons. St., sez. III, 17 dicembre 2015, n. 5707 e Cons. St., sez. III, 2 aprile 2013, n. 1856).

10. Così correttamente impostata la questione nei soli rigorosi limiti consentiti dal nostro ordinamento al sindacato del giudice amministrativo sul corretto esercizio della discrezionalità tecnica, e venendo al tema di causa, la questione che questo Collegio è chiamato ad esaminare è se il divieto di utilizzare *off label* l'idrossiclorochina per la cura del Sars-CoV-2 – perché di divieto vero e proprio si tratta – in quanto farmaco ritenuto *non efficace* e *non sicuro* anche per i pazienti con stadio di malattia meno avanzata abbia un solido fondamento scientifico, come assume AIFA, pur sulla base delle limitate evidenze allo stato disponibili.

11. Vengono qui in rilievo i due basilari canoni che, a tutela della salute quale fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività (art. 32 Cost.), contraddistinguono nel nostro ordinamento la corretta instaurazione del rapporto terapeutico tra medico e paziente e, cioè, l'*appropriatezza* – in termini di

efficacia terapeutica – e la *sicurezza* della cura (v., rispettivamente, l'art. 1, comma 3, della l. n. 219 del 2017, con riferimento alle «*possibili alternative*» terapeutiche, e l'art. 1, comma 1, della l. n. 24 del 2017, con riferimento alla sicurezza quale «*parte costitutiva*» del diritto alla salute, ma v. anche art. 2, comma primo, della l. n. 833 del 1978, istitutiva del Servizio sanitario nazionale, di cui si dirà oltre).

11.1. Si deve anzitutto fugare ogni dubbio circa l'insinuarsi di un pericoloso relativismo terapeutico o irrazionalismo decisorio, fondato su nebulose intuizioni curative, più o meno verificabili, del singolo medico, su pseudoconoscenze del paziente o addirittura su valutazioni di mera opportunità politica dello stesso decisore pubblico, in quanto le decisioni sul merito delle scelte terapeutiche, in relazione alla loro appropriatezza, dovrebbero prevedere «*l'elaborazione di indirizzi fondati sulla verifica dello stato delle conoscenze scientifiche e delle evidenze sperimentali acquisite, tramite istituzioni e organismi – di norma nazionali e sovra-nazionali – a ciò deputati, dato l'essenziale rilievo che a questi fini rivestono gli organi tecnico-scientifici*» (v., sul punto, Corte cost., 5 dicembre 2014, n. 274, sul c.d. caso *Stamina*).

11.2. Questo Consiglio di Stato deve qui ribadire per parte sua che la *cura*, alla quale il paziente presta il proprio consenso informato, «*non è tutto ciò che il singolo malato vuole o crede, perché nell'alleanza terapeutica è e resta fondamentale l'insostituibile ruolo del medico nel selezionare e nell'attuare le opzioni curative scientificamente valide e necessarie al caso*» (Cons. St., sez. III, 2 settembre 2014, n. 4460) e compete dunque alla scienza medica, secondo un rigoroso approccio metodologico ai dati, verificabili e validabili o falsificabili, acclarare quali siano le condizioni di appropriatezza e di sicurezza della cura per la patologia del singolo paziente in base alle conoscenze scientifiche e alle evidenze sperimentali.

11.3. È noto come l'approccio ormai dominante della scienza medica a partire dagli anni '90 del secolo scorso nella scelta della terapia più adatta sia quello dell'evidenza scientifica, la c.d. *evidence based medicine* (EBM), alle cui fondamentali acquisizioni può qui farsi solo qualche breve cenno.

11.4. La scelta della cura avviene, secondo tale metodologia, sulla base delle migliori prove di efficacia clinica e, in particolare, di studi clinici a carattere sperimentale, randomizzati e controllati (RCT – *controlled randomized trial*), che costituiscono il c.d. *gold standard* della ricerca medica.

11.5. La medicina basata sulle prove, secondo la definizione dei suoi fondatori, è «*l'integrazione delle migliori prove di efficacia clinica con la esperienza e l'abilità del medico ed i valori del paziente*».

11.6. Lo stesso concetto è stato espresso anche in un altro modo e, cioè, con la precisazione che «*l'uso cosciente, esplicito e giudizioso delle migliori evidenze (cioè prove di efficacia) biomediche al momento disponibili, al fine di prendere le decisioni per l'assistenza del singolo paziente*».

11.7. La necessità di ancorare la scelta terapeutica e, cioè, della cura più appropriata anzitutto alle evidenze sperimentali dei *trial* clinici deve tuttavia misurarsi con l'emergenza epidemiologica in atto, che non ha consentito ancora di acquisire certezze consolidate e, per così dire, prove di efficacia cliniche incontrovertibili in ordine all'utile impiego dell'idrossiclorochina nella cura del Sars-CoV-2 per i pazienti non ospedalizzati con sintomi lievi o moderati, in uno stadio iniziale della malattia, e di trasferire e applicare i risultati della ricerca sperimentale alla pratica clinica.

11.8. Sono stati pubblicati e risultano disponibili, come ora si vedrà, alcuni studi clinici randomizzati e controllati sull'impiego *off label* dell'idrossiclorochina soprattutto su pazienti ospedalizzati o in fase di profilassi, ma la stessa AIFA, nella più volte citata scheda sull'idrossiclorochina pubblicata in www.aifa.gov.it e aggiornata al 25 novembre 2020, fornendo «*elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire un rapporto fra i benefici e i rischi sul singolo paziente*», ha riconosciuto che, quanto alla popolazione con malattia meno avanzata, esistono ancora poche evidenze, dal significato clinico tutt'altro che univoco, così da ravvisare la necessità di approfondire la ricerca e di consentire l'uso del farmaco *off label*

seppure, come detto, nell'ambito dei soli studi randomizzati controllati, come del resto aveva anche raccomandato EMA.

12. Questo Consiglio può e deve perciò verificare nel sindacato sulla discrezionalità tecnica di AIFA se la corretta applicazione di quelle stesse leggi scientifiche, che costituiscono il cardine dell'*evidence based medicine*, rendano logica e proporzionata la misura della sospensione adottata da AIFA e, cioè, se il temporaneo divieto di somministrare l'idrossiclorochina ai pazienti con sintomi lievi o moderati, in una fase non avanzata della malattia, risponda effettivamente all'esigenza di assicurare una terapia *appropriata e sicura* nella lotta intrapresa contro il Sars-CoV-2 a tutela dell'interesse alla salute pubblica, di cui AIFA è portatrice quale organo tecnico-scientifico svolgente, per usare le parole della Corte costituzionale appena ricordate, un essenziale rilievo.

13. Quanto al primo aspetto, l'*appropriatezza* della cura in riferimento all'efficacia curativa, non esistono allo stato evidenze sperimentali – e, in particolare, studi clinici randomizzati e controllati – che dimostrino in modo incontrovertibile l'*inefficacia* dell'idrossiclorochina nei pazienti, con sintomi lievi e/o moderati, che si trovino nella fase iniziale della malattia e, quindi, non siano stati ancora ospedalizzati.

13.1. Molti degli studi randomizzati e controllati sin qui pubblicati sulle riviste scientifiche più accreditate a livello nazionale e internazionale, nonostante il contrario avviso di AIFA che, come emerge anche dalle prospettazioni difensive, sembra propendere per l'inefficacia del farmaco, non mostrano un quadro certo, univoco – come ha già rilevato in sede monocratica il già richiamato decreto presidenziale n. 6786 del 24 novembre 2020 (v., in particolare, pp. 3-4) – e la stessa AIFA, nella scheda sull'idrossiclorochina già citata e aggiornata al 25 novembre 2020 su www.aifa.gov.it (v., in particolare, pp. 3-7), non solo ha esposto una ad una, con chiarezza e correttezza, le singole peculiarità degli studi sinora eseguiti in rapporto all'efficacia del farmaco, ma ha anche illustrato,

insieme con i risultati, i limiti dei diversi *trial* clinici quanto a criteri di sperimentazione, campioni verificati ed *endpoint*.

13.2. Tale quadro delle evidenze sperimentali, viste anche le condizioni di urgenza nelle quali sono stati eseguiti i *trial* clinici, non sempre è stato fondato su un approccio metodologico irreprensibile che consentisse di preservare sia i requisiti di validità interna che esterna dell'analisi condotta rispetto alla finalità della ricerca che doveva e dovrebbe essere cioè, per quel che rileva nel presente giudizio, l'efficacia del farmaco sui pazienti paucisintomatici non ospedalizzati.

13.3. Tra gli studi randomizzati controllati elencati da AIFA nella citata scheda aggiornata al 25 novembre 2020 su www.aifa.gov.it figurano in particolare solo due *trial* – quello del 17/7/2000, *Skipper et al. 2020* e quello del 16/7/2020, *Mitjà O et al.* – eseguiti in un *setting* non ospedaliero su una popolazione con malattia lieve e, cioè, su pazienti sintomatici *non ospedalizzati* ed entrambi gli studi mostrano vistosi limiti, non solo relativi all'incidenza di confondimento con altri fattori causali, se si pensa, ad esempio, che nel primo la diagnosi certa è stata possibile solo nel 58% dei casi, le valutazioni sono state fatte *online* o telefonicamente, l'esito primario è stato modificato nel corso dello studio, come rileva AIFA, per consentire di concluderlo con una minore numerosità campionaria (c.d. *sample size*), mentre, sempre ad esempio, nel secondo la ricerca non era potenziata in modo da valutare *endpoint* più robusti da un punto di vista clinico, come ben sottolinea la stessa AIFA, quali l'ospedalizzazione o la risoluzione dei sintomi.

13.4. Anche i più recenti studi pubblicati – come quello, ad esempio, del 9/11/2020, *Self Wh et al. JAMA 2000*, studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs. placebo, condotto in 34 ospedali degli Stati Uniti – è stato interrotto troppo precocemente e presenta un *endpoint* primario di difficile interpretazione clinica, come riconosce la stessa AIFA nella citata scheda sul farmaco aggiornata al 25 novembre 2020.

13.5. L'evidenza considerata perlopiù da AIFA nella scheda, benché sperimentale, è stata condotta su pazienti in fase già avanzata della malattia e comunque già ospedalizzati oppure, dal capo opposto dello spettro patologico, sulla profilassi preventiva dell'infezione da SARS-CoV-2, ma è pacifico e non è nemmeno qui in discussione che l'idrossiclorichina non svolga alcun effetto in una fase avanzata della malattia o una volta manifestatasi la c.d. tempesta citochinica, allorché si siano sviluppati i sintomi più gravi come la polmonite bilaterale, né svolga alcun ruolo in fase di profilassi, come hanno dimostrato pressoché tutti gli studi randomizzati controllati sin qui eseguiti.

13.6. Si tratta di accertare, invece, se l'idrossiclorochina possa svolgere un efficace ruolo terapeutico in fase precoce di sintomatologia da SARS-CoV-2, con una finestra di attività massima tra zero e sei giorni dall'esordio dei sintomi, massima entro la seconda giornata, sicché molti studi randomizzati controllati, nell'assumere come popolazione di riferimento – spesso e inevitabilmente per la forza stessa degli eventi accaduti e le condizioni imposte della sperimentazione – i pazienti già ospedalizzati anziché i pazienti positivi trattati a domicilio, sembrano disattendere il c.d. *requisito di validità esterna* della ricerca, che si ottiene di volta in volta confrontando la tipologia del campione dei pazienti sottoposti alla sperimentazione con la popolazione di riferimento (*target population*) e, cioè, la popolazione di pazienti a cui sarà destinato il trattamento, che dovrebbe consistere solo nei pazienti positivi trattati (e trattabili) a domicilio.

13.7. La scarsa attendibilità del risultato sotto questo profilo della validità esterna sembra essere comprovata dall'utilizzo di *endpoint* non adeguati, come il tasso di mortalità o il periodo di permanenza in ospedale, quando l'*endpoint* primario più adatto per verificare l'utilità clinica dell'HCQ nella fase iniziale della malattia dovrebbe essere quello del tasso di ospedalizzazione dei soggetti trattati e, cioè, appurare quanti pazienti, dopo la somministrazione dell'idrossiclorochina (eventualmente associata ad antibiotici, come l'azitromicina) nei primi giorni e ai

primi sintomi della malattia, siano stati ricoverati in ospedale per l'insorgere di sintomi più gravi, non curabili a domicilio.

13.8. Non a caso tra i *trials* clinici autorizzati da AIFA vi è uno studio randomizzato – anche se *open-label* – *Hydro-Stop-COVID19 Trial*, affidato all'U.O.C. Cardiologia dell'ASUR-AV5 Ascoli Piceno, il cui obiettivo dichiarato – v. p. 3 del progetto approvato da AIFA – è valutare l'efficacia del trattamento extraospedaliero con HCQ nel ridurre la carica virale del SARS-CoV-2 e la necessità di ospedalizzazione nei pazienti sintomatici che sono in isolamento domiciliare (*«to evaluate the efficacy of out-of-hospital treatment with HCQ in the reducing viral loads and need for hospitalization in symptomatic SARS-CoV-2 infected patient who are confined at home»*), ma di tale studio non è dato ancora conoscere l'esito, non pubblicato sul sito di AIFA né, a quanto consta, su riviste mediche specializzate.

14. La difficoltà di condurre studi randomizzati controllati su pazienti a domicilio nell'attuale fase di emergenza epidemiologica, la pressione crescente sulle strutture sanitarie per il rapido diffondersi dell'infezione, lo stesso dibattito interno alla comunità scientifica sulle metodologie e sui risultati degli studi condotti sull'uso dell'idrossiclorochina, come nel caso, ben noto anche alle cronache, dello studio pubblicato sulla prestigiosa rivista *The Lancet* e poi ritirato dai suoi autori – come è stato rilevato anche dal decreto presidenziale n. 6786 del 24 novembre 2020 più volte richiamato – rendono difficile l'acquisizione di evidenze sperimentali attendibili, capaci di assicurare una risposta rassicurante, in termini di migliori prove di efficacia clinica, sull'utilizzo del farmaco nei tempi rapidi imposti dalla gravità della situazione.

14.1. I dati che si ricavano da tali studi, come da quelli osservazionali, non sono certi, univoci, concordanti, e sono appunto di difficile interpretazione clinica quanto all'efficacia nello stadio iniziale della malattia, essendo invece ben chiaro, comunque, che il farmaco non è efficace in uno stadio avanzato della stessa né in sede di profilassi.

14.2. Complessivamente i risultati, anche in base alle revisioni scientifiche e delle meta-analisi sin qui condotte e puntualmente indicate da AIFA, forniscono evidenze non decisive in merito ai possibili benefici clinici dell'idrossiclorochina in uno stadio iniziale della malattia e la stessa AIFA – v. p. 11 della scheda pubblicata su www.aifa.gov.it e aggiornata al 25 novembre 2020 – afferma che *«dai dati della letteratura si può concludere che gli studi clinici prospettici randomizzati indicano con sufficiente chiarezza che l'idrossiclorochina non apporta significativi benefici nei pazienti ospedalizzati»*, mentre prudenzialmente riconosce che *«per quanto riguarda i pazienti non ospedalizzati, pur in presenza di dati a sfavore di un beneficio, il livello di incertezza può giustificare l'ulteriore valutazione in studi clinici randomizzati»*.

14.3. Molti dei dati delle ultime ricerche sull'attività di contrasto alla malattia svolta dall'idrossiclorochina sembrerebbero, peraltro, deporre a favore di un meccanismo immunomodulatorio-antiinfiammatorio della sostanza e, cioè, della capacità di ridurre la produzione delle citochine infiammatorie (c.d. *tempesta citochinica*), senza abolire risposte immunitarie protettive, più che convergere nel senso di una sua diretta attività antivirale, che non ha trovato ancora – se mai la troverà – una sicura conferma *in vivo* al di là della sua accertata efficacia *in vitro*.

14.4. Un simile, anche più forte e forse anche meglio sperimentato meccanismo immunomodulatorio-antiinfiammatorio, secondo quanto emerge sempre dai più recenti studi randomizzati controllati già noti e dai parziali risultati di quelli in corso, sarebbe comune anche ad un altro farmaco recentemente approvato nella cura dell'artrite reumatoide, il *baricitinib*, che avrebbe dato incoraggianti segni di efficacia in pazienti affetti dal virus, già ospedalizzati, con sintomatologia anche grave.

14.5. A fronte di questo *«livello di incertezza»* così elevato sull'efficacia dell'idrossiclorochina nei pazienti non ospedalizzati, ammessa dalla stessa AIFA a chiare lettere, gli appellanti citano nella loro relazione di consulenza depositata il 7 dicembre 2020 diversi studi randomizzati controllati, condotti su coorti più

ristrette di pazienti non ospedalizzati, e numerosi studi osservazionali, in particolare retrospettivi, che dimostrerebbero l'efficacia curativa del farmaco in una fase non avanzata dalla malattia, nonché un'esperienza clinica raccolta “*sul campo*” nei mesi precedenti, prima del divieto, da parte di molti medici, che avrebbero constatato l'efficacia della terapia con l'idrossiclorochina, a basso dosaggio e per pochi giorni, associata o meno all'azitromicina.

15. Non compete a questo Consiglio valutare e men che mai decretare l'efficacia terapeutica dell'idrossiclorochina nel contrasto al SARS-CoV-2 in una fase iniziale della malattia, proprio per i limiti connaturati al suo sindacato giurisdizionale, ma questo Consiglio ha il dovere di rilevare che la perdurante incertezza circa la sua efficacia terapeutica, ammessa dalla stessa AIFA a giustificazione dell'ulteriore valutazione in studi clinici randomizzati, non è ragione sufficiente sul piano giuridico a giustificare l'irragionevole sospensione del suo utilizzo sul territorio nazionale da parte dei medici curanti in base ad una conclusione – la *totale definitiva inefficacia* del farmaco sotto ogni aspetto, anche immunomodulatorio – che, allo stato delle conoscenze e della ricerche tuttora parziali e provvisorie, sembra *radicale e prematura* già a livello scientifico.

16. Le risultanze degli studi randomizzati controllati, che sovente non collimano nemmeno con quelle degli studi osservazionali, dovrebbero essere infatti validabili sia in termini di validità interna che, come detto, di validità esterna, ma la stessa AIFA riconosce che i dati disponibili e, in particolare, le invero non numerose evidenze sperimentali sull'uso dell'idrossiclorochina sono di difficile interpretazione clinica, sicché, in presenza di dati e visioni mediche diverse o addirittura contrastanti, l'inibizione temporanea e generalizzata del suo utilizzo nella pratica clinica, al di fuori di studi sperimentali, è una misura che non consente di verificare – e di fatto vanifica – l'eventuale immediata e anche tenue efficacia dell'idrossiclorochina sui pazienti paucisintomatici se non in tempi, per quanto necessari alla ricerca, molto lunghi e comunque non proporzionati alla

necessità impellente di cura nell'attuale fase, rinviandone l'utilizzo ad un momento in cui, cioè, la necessità di sperimentarne l'efficacia sarà venuta meno, presumibilmente, per la prevista introduzione della terapia vaccinale e l'auspicato raggiungimento della immunità di gregge.

17. L'applicazione dei principi propri dell'*evidence based medicine* di fronte ad un quadro emergenziale che non consente di acquisire evidenze sperimentali certe e rapide di studi randomizzati e controllati su una popolazione di riferimento – quella dei pazienti in una fase iniziale della malattia ristretti in isolamento domiciliare – conduce al paradosso di negare una qualsiasi possibilità di sperimentare in concreto la cura proprio quando maggiore, e urgente, ne è la necessità per questa classe di pazienti, così da evitare la loro ospedalizzazione e, nei casi più gravi o in quadri di comorbidità, la morte.

17.1. L'applicazione pur doverosa e rigorosa di questo metodo scientifico, in una forma, per così dire, estrema, non può essere cieca e deve misurarsi, oltre che con il dato immediato della preziosa esperienza clinica degli scorsi mesi, con l'emergenza della situazione epidemiologica, senza condurre nel caso di specie ad un esito manifestamente irragionevole e sproporzionato, rispetto alla stessa finalità ultima di quel metodo (la cura più efficace del paziente), e cioè la negazione di ogni possibile cura, in assenza di altra valida alternativa terapeutica domiciliare, anche di una possibile terapia in grado di esercitare, se non una diretta – e tutta da confermare – azione antivirale, quantomeno un benefico o persino tenue meccanismo immunomodulatorio-antiinfiammatorio e di arrestare così dal principio – e solo dal principio – il decorso a volte fatale della malattia.

17.2. La scelta se utilizzare o meno il farmaco, in una situazione di dubbio e di contrasto nella comunità scientifica, sulla base di dati clinici non univoci, circa la sua efficacia nel solo stadio iniziale della malattia, deve essere dunque rimessa all'autonomia decisionale e alla responsabilità del singolo medico, con l'ovvio consenso informato del singolo paziente, e non ad una astratta affermazione di

principio, in nome di un modello scientifico puro, declinato da AIFA con un aprioristico e generalizzato, ancorché temporaneo, divieto di utilizzo.

18. Questo Consiglio di Stato ha già chiarito che la cura non è un valore metafisico e lontano dal paziente, che egli non può comprendere e far proprio, non è «*un principio autoritativo, un'entità astratta, oggettivata, misteriosa o sacra, calata o imposta dall'alto o dall'esterno, che ciò avvenga ad opera del medico, dotato di un elevato e inaccessibile sapere specialistico, o della struttura sanitaria nel suo complesso*» (Cons. St., sez. III, 2 settembre 2014, n. 4460), ma deve essere costruita per la persona e con la persona, nel rispetto della dignità umana che costituisce il valore fondante del nostro ordinamento, e in questa prospettiva si deve rilevare che la stessa adozione di un modello scientifico pur irrinunciabile per l'attuale scienza medica, come quello della *evidence based medicine*, non è un fine a se stesso, ma deve garantire la cura della singola persona, in sé e per sé considerata, che è il centro e il fine ultimo del rapporto terapeutico.

18.1. Non si tratta qui, si deve ribadirlo, di avallare un incontrollabile intuizionismo sperimentale del singolo medico nella scelta della cura né di approvare illusorie opzioni terapeutiche inutili o dannose o, ancor peggio, di alimentare credenze pseudoscientifiche o attese miracolistiche, ma di riconoscere doverosamente alla scienza medica, nell'incertezza perdurante circa l'efficacia della terapia sulla base degli standard scientifici più accreditati, e pertanto al singolo medico tutta la responsabilità di valutare il singolo caso e di *umanizzare* e *personalizzare* la cura sulla base delle acquisizioni scientifiche disponibili, per quanto limitate e controverse.

19. Quanto al secondo aspetto di cui si è detto (v. *supra* § 12), la *sicurezza* della cura, la stessa AIFA riconosce che i dati degli studi clinici randomizzati più recenti non sembrano confermare il maggiore rischio di gravi tossicità, soprattutto cardiologiche, riscontrate nei primi studi osservazionali e in nessun

caso si è evidenziato un eccesso di mortalità (pp. 7-8 della scheda aggiornata al 25 novembre 2020 su www.aifa.gov.it già citata).

19.1. Diversi studi randomizzati controllati hanno evidenziato la sicurezza di impiego dell'HCQ sia in terapie prolungate che in cicli terapeutici brevi – 5-7 giorni – con dosi non eccessivamente elevate, anche di 200 mg per 2 volte al giorno, ovviamente se non somministrato a pazienti con scompensi cardiaci o fabici, e sembrano scongiurare il rischio, con particolare riferimento, si ripete, ad un dosaggio non elevato e per pochi giorni (come sarebbe nel caso di specie), di un prolungamento dell'intervallo QT.

19.2. Non sembra esservi dunque, allo stato attuale delle conoscenze scientifiche, alcuna attendibile correlazione tra la somministrazione a dosi non elevate e per breve tempo dell'HCQ ed eventi cardiaci mortali o altri eventi avversi di particolare gravità (tanto che la stessa AIFA riconosce, a p. 1 della citata scheda, trattarsi di eventi «*non gravi*» e del tutto tollerabili), fermo restando che la somministrazione della terapia deve avvenire sempre sotto monitoraggio costante e attento del medico che l'ha prescritta.

19.3. In ordine, poi, a presunti sintomi psichiatrici e, in particolare, al rischio di depressione con ideazione suicidiaria, evidenziato recentemente dall'EMA tramite il proprio comitato scientifico di sicurezza, non esistono evidenze certe di una correlazione tra modica somministrazione di HCQ a basso dosaggio e tendenze suicidiarie, facendo l'EMA riferimento a casi nei quali vi era stato un sovradosaggio del farmaco, anche se particolare attenzione deve prestare il medico curante nei confronti di eventuali sintomi depressivi o idee suicidiarie, che dovessero manifestarsi anche dopo la somministrazione di un basso dosaggio, con la conseguente immediata interruzione della cura, come raccomandato dall'EMA.

20. Il breve quadro sin qui descritto circa l'efficacia e la sicurezza della terapia dimostra, pur nella sommaria deliberazione consentita in fase cautelare, che il

rapporto tra *benefici/rischi*, sulla base delle conoscenze scientifiche attuali e fermo ogni ulteriore approfondimento istruttorio da parte del Tribunale nel corso del giudizio e, ovviamente, di AIFA in sede procedimentale, non è ragionevolmente tale da precludere l'utilizzo *off label* dell'idrossiclorochina e la prescrizione del medico curante, sotto sua precisa responsabilità, nella cura domiciliare dell'infezione da SARS-CoV-2, sicché deve essere accolto anche il secondo motivo proposto dagli odierni appellanti.

21. Ciò tanto più ove si consideri la circostanza dedotta gli odierni appellanti con il terzo motivo (pp. 14-16 del ricorso), non contestata dalla stessa AIFA nella propria memoria, che non esiste allo stato una adeguata e precoce terapia domiciliare *ad hoc* per curare la malattia e l'elevata ospedalizzazione dei pazienti affetti da SARS-CoV-2 in una fase di riespansione della pandemia, come quella attuale, rischia di pregiudicare l'erogazione delle cure nei reparti di terapia intensiva e subintensiva proprio verso i pazienti più gravi o bisognosi, con compromissione della stessa efficienza del Servizio Sanitario Nazionale e del principio universalistico che lo informa.

22. Le ragioni sin qui esposte giustificano l'accoglimento anche del primo motivo dell'appello cautelare, posposto nell'ordine logico di esame a quelli sin qui analizzati per forza di logica scientifica, non essendovi alcun dubbio che gli appellanti siano legittimati a far valere avanti al giudice amministrativo la lesione, qui sussistente, del loro diritto all'autonomia decisionale e alla libertà di prescrizione del farmaco, alle condizioni e nei limiti di cui si è detto, di fronte ad un non corretto esercizio del potere regolatorio, senza che qui venga in rilievo alcuna questione relativa alla rimborsabilità del farmaco.

22.1. Emerge infatti, sotto anche il denunciato profilo della violazione dell'art. 3, comma 2, del d.l. n. 23 del 1998, conv. in l. 94 del 1998, la irragionevolezza e l'illogicità del divieto imposto dall'AIFA all'utilizzo dell'idrossiclorochina nella misura in cui esso, da un lato, sacrifica *a priori* in modo non giustificato e non

proporzionato, in assenza di plausibili ragioni scientifiche fondative della scelta amministrativa, l'autonomia decisionale del medico, sancita dal citato art. 3 (nonché desumibile, come si dirà, dagli artt. 9 e 33 Cost.), e dall'altro limita il diritto alla salute di cui all'art. 32 Cost. non solo nella sua dimensione personalistica, sospendendo l'utilizzo di una possibile alternativa terapeutica per il singolo paziente che ne reclaims la somministrazione, ma anche nella sua dimensione solidaristica, quale interesse della collettività.

22.2. Proprio il dovere di solidarietà (art. 2 e 32 Cost.), fondamento vero di un Servizio sanitario nazionale di ispirazione universalistica come quello italiano (art. 1, comma terzo, della l. n. 833 del 1978), impone in una situazione epidemiologica tanto grave non già di vietare, ma di consentire, dietro indispensabile prescrizione medica, l'utilizzo di una terapia che possa avere una pur minima efficacia terapeutica, in condizioni di sicurezza, fino alla eventuale attendibile prova contraria della sua inefficacia, anche per lo stadio iniziale della malattia, da acquisirsi sulla base di incontrovertibili evidenze sperimentali e, in particolare, di studi randomizzati controllati.

22.3. Nel dubbio circa l'efficacia della terapia, e acclarata la sicurezza di essa almeno per moltissimi pazienti, lo Stato sociale di diritto, prima ancora della stessa deontologia, non vieta, ma richiede alla scienza medica di curare anziché astenersi dal curare i cittadini, laddove ovviamente il singolo medico ritenga, in scienza e coscienza, la cura appropriata per il singolo paziente.

22.4. Lo stesso art. 2, comma primo, della l. n. 833 del 1978, istitutiva del Servizio sanitario nazionale, prevede tra i suoi compiti, per garantire il fondamentale diritto alla salute di tutti i cittadini, la diagnosi e la cura degli eventi morbosi – va qui evidenziato – *«quali che ne siano le cause, la fenomenologia e la durata»* (n. 3) e assicura *«una disciplina della sperimentazione, produzione, immissione in commercio e distribuzione dei farmaci e dell'informazione scientifica sugli stessi diretta ad assicurare l'efficacia terapeutica, la non nocività e la economicità del prodotto»* (n. 7).

23. L'art. 3, comma 2, del d.l. n. 23 del 1998, conv. con mod. in l. n. 94 del 1998, prescrive che in singoli casi il medico possa, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione diversa da quella autorizzata *«qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già stata approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale»*.

23.1. Questa disposizione, come prevede l'art. 1, comma 796, lett. z), della l. n. 296 del 2006 (legge finanziaria 2007), non è applicabile al ricorso a terapie farmacologiche a carico del Servizio sanitario nazionale, che, nell'ambito di presidi ospedalieri o di altre strutture e interventi sanitari, assuma carattere diffuso e sistematico e si configuri, al di fuori delle condizioni di autorizzazione all'immissione in commercio, quale alternativa terapeutica rivolta a pazienti portatori di patologie per le quali risultino autorizzati farmaci recanti specifica indicazione al trattamento.

23.2. Ma, come si è visto, questa eccezione alla regola dell'autonomia decisionale del medico nella prescrizione di farmaci *off label* non è applicabile al caso di specie perché non esistono, per i pazienti affetti da SARS-CoV-2, farmaci capaci di arrestare specificamente la eventuale progressione della malattia nella sua fase iniziale ed evitare la loro ospedalizzazione, nei casi più gravi.

23.3. Nemmeno è applicabile l'ulteriore eccezione, prevista dall'art. 2, comma 348, della l. n. 244 del 2007 (legge finanziaria 2008) – v., sul punto, Corte cost., 12 gennaio 2011, n. 8 – secondo cui l'indicazione terapeutica *off label* del farmaco da parte del medico curante non è possibile *«qualora per tale indicazione non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazione clinica di fase seconda»*, perché si è

detto che i dati della sperimentazione clinica di fase seconda, sulla base degli studi randomizzati, sono tutt'altro che univoci e attendibili e necessitano di ulteriori tempi e analisi per una loro conferma a fronte di una situazione emergenziale che non consente ulteriori attese.

23.4. La disposizione normativa dell'art. 3, comma 2, del d.l. n. 23 del 1998, che riconosce la possibilità di prescrivere il farmaco *off label* da parte del medico curante, è il portato del principio dell'autonomia decisionale del medico nella propria sfera di competenza, che è uno dei cardini intorno ai quali ruota il diritto sanitario, ed è un principio che si trae non solo dall'art. 33, comma primo, Cost., per il quale la scienza è libera, ma anche dall'art. 9, comma primo, Cost., per il quale la Repubblica promuove la ricerca scientifica.

23.5. Ed è appena il caso qui di ricordare che la Corte costituzionale in numerose pronunce anche recenti ha chiaramente affermato questo principio con l'osservazione che la regola di fondo di uno Stato democratico in questa materia è costituita dalla autonomia e dalla responsabilità del medico che, sempre con il consenso del paziente, opera le scelte professionali basandosi sullo stato delle conoscenze a disposizione, sicché *«autonomia del medico nelle sue scelte professionali e obbligo di tener conto dello stato delle evidenze scientifiche e sperimentali, sotto la propria responsabilità, configurano dunque un altro punto di incrocio dei principi di questa materia»* (v., per tutte, Corte cost., 26 giugno 2002, n. 282, ma v. anche Corte cost., 8 maggio 2009, n. 151 e Corte cost., 12 luglio 2017, n. 169).

23.6. Questo Consiglio ritiene dunque, alla luce della sommaria deliberazione consentita in sede cautelare e fermo ogni approfondimento nel merito da parte del primo giudice, che al singolo medico debbano essere restituite, in assenza di valide inoppugnabili ragioni scientifiche che lo impediscano, tutta l'autonomia e la responsabilità che l'ordinamento gli riconosce nella prescrizione e nel controllo dell'utilizzo *off label* dell'idrossiclorochina, nella doverosa umanizzazione della cura per la persona, la cui dignità costituisce valore supremo

dell'ordinamento, al fine di trattare, se lo ritenga utile e appropriato in scienza e coscienza, l'infezione da SARS-CoV-2 nel suo esordio, e tanto sino, ovviamente, alla eventuale prova contraria della radicale inefficacia dell'idrossiclorochina, prova allo stato non esistente con certezza nemmeno sulla base delle prove di efficacia – gli studi randomizzati controllati – più attendibili.

24. Sul piano del pregiudizio grave e irreparabile, infine, questo Consiglio di Stato deve rilevare che la somministrazione della cura in assenza di altre precoci ed efficaci terapie domiciliari costituisce, nel bilanciamento tra gli opposti valori (quello dei medici curanti e quello tutelato da AIFA), un imperativo che discende dalla necessaria attuazione del diritto alla salute sia nella declinazione personalistica, quale cura costruita per la persona e con la persona, sia nella declinazione solidaristica, che impone allo Stato e ad AIFA stessa di consentire anziché di vietare la cura a fronte di una non rinviabile necessità terapeutica, pur nel dubbio circa l'efficacia di questa e nell'attesa di più precisi studi clinici randomizzati controllati, dei pazienti affetti da SARS-CoV-2 nella sua fase iniziale, previo loro consenso informato, sempre che ovviamente il medico non ravvisi l'esistenza di specifiche controindicazioni o effetti collaterali, cui si è fatto cenno, o il manifestarsi di eventi avversi per il singolo paziente nella somministrazione anche modica e temporanea dell'idrossiclorochina.

24.1. Non vi sono, del resto, contrarie ragioni di salute pubblica che sconsiglino l'impiego generalizzato del farmaco, utilizzato ormai da molti anni, oltre che per la profilassi malarica, nella cura dell'artrite reumatoide e del lupus eritematoso, facilmente reperibile e poco costoso, dietro attenta prescrizione e sotto stretto controllo del medico curante.

24.2. Nemmeno deve essere trascurato a livello di salute pubblica, sul piano organizzativo e per il miglior funzionamento di tale Servizio, che proprio la qui discussa efficacia dell'idrossiclorochina, quantomeno nel suo meccanismo immunomodulatorio-antiinfiammatorio, potrebbe consentire la cura domiciliare

di moltissimi pazienti, sotto stretto controllo medico, e l'alleggerimento della pressione sui reparti di terapia intensiva e subintensiva negli ospedali.

24.3. La lotta contro il virus, oltre che con lo strumento della prevenzione, deve essere condotta anzitutto sul piano della medicina territoriale e, quindi, con la somministrazione di una appropriata e sicura, precoce ed efficace, terapia domiciliare, laddove possibile, e solo in via di *extrema ratio* nell'ambito ospedaliero, non in grado di reggere da solo, per evidenti limiti organizzativi, l'intera pressione della domanda sanitaria, che non esige solo di fronteggiare l'emergenza da SARS-CoV-2, ma anche di soddisfare la non rinviabile necessità di curare malattie altrettanto gravi, come ad esempio le patologie cardiache od oncologiche.

25. Dalle ragioni sin qui esposte discende, ai sensi dell'art. 62 c.p.a., l'accoglimento dell'appello cautelare proposto dai medici ricorrenti e la sospensione della nota del 22 luglio 2020 di AIFA, con la conseguente possibilità, in pendenza del presente giudizio, per i medici ricorrenti, come per tutti i medici abilitati ad operare sul territorio nazionale, di prescrivere l'idrossiclorochina ai pazienti affetti da SARS-CoV-2 nei primi giorni dall'esordio dei sintomi, in dosi non elevate, e in assenza di particolari controindicazioni o effetti collaterali per il singolo paziente, salve ulteriori prescrizioni di AIFA sulla scorta di ulteriori studi e aggiornamenti sui dati a sua disposizione, all'esito di più compiuta istruttoria, nella scheda dedicata all'idrossiclorochina sul sito www.aifa.gov.it, ad oggi aggiornata al 25 novembre 2020.

26. Se è vero del resto, come la stessa AIFA ha ammesso nella propria memoria e ribadito nelle note difensive depositate il 9 dicembre 2020, che essa non ha mai inteso limitare la libertà del singolo medico di prescrivere *off label* il farmaco, a maggior ragione il principio dell'autonomia e della responsabilità del medico deve essere qui riaffermato e AIFA provvederà ad aggiornare la scheda dell'idrossiclorochina in modo tale che essa non si presti ad essere nemmeno

interpretata, per il futuro, nel senso di un assoluto divieto al suo utilizzo nei confronti dei medici.

27. In ogni caso, si deve solo qui aggiungere e ribadire, non è oggetto del presente giudizio e non è nemmeno contestato dagli appellanti il potere in capo ad AIFA di ammettere oppure negare la rimborsabilità del farmaco a carico del Servizio sanitario nazionale laddove, nell'esercizio della propria discrezionalità tecnica, essa non ritenga – come qui non ha ritenuto – che sussistano le più stringenti condizioni di appropriatezza richieste a tal fine dell'art. 1, comma 4, del d.l. n. 356 del 1996, conv. in l. n. 648 del 1996 per la rimborsabilità, sicché il tema è estraneo al perimetro della presente pronuncia.

27. Al Tribunale di primo grado competerà a sua volta il sollecito esame della questione nel merito, ai sensi dell'art. 55, comma 10, c.p.a., mediante fissazione di udienza a breve, stante la rilevanza e l'urgenza delle questioni.

28. Proprio la novità delle questioni, attinenti all'esercizio di diritti fondamentali che hanno una rilevanza non solo individuale, ma collettiva, giustifica l'integrale compensazione delle spese del doppio grado del giudizio cautelare tra le parti.

P.Q.M.

Il Consiglio di Stato in sede giurisdizionale (Sezione Terza) accoglie l'appello cautelare dei ricorrenti (Ricorso numero: 9070/2020) e per l'effetto, in riforma dell'ordinanza n. n. 7069 del 16 novembre 2020 del Tribunale amministrativo regionale per il Lazio, sede di Roma, sospende l'efficacia della nota del 22 luglio 2020 di AIFA con riferimento alla scheda dell'idrossiclorochina e consente la prescrizione, sotto precisa responsabilità e dietro stretto controllo del medico, dell'idrossiclorochina ai pazienti affetti da SARS-CoV-2 nella fase iniziale della malattia secondo quanto precisato in motivazione.

Ordina che a cura della segreteria la presente ordinanza sia trasmessa al medesimo Tribunale per la sollecita fissazione dell'udienza di merito ai sensi dell'art. 55, comma 10, c.p.a.

Compensa interamente tra le parti le spese del doppio grado del giudizio cautelare.

La presente ordinanza sarà eseguita dalla pubblica amministrazione ed è depositata presso la Segreteria della Sezione, che provvederà a darne comunicazione alle parti.

Così deciso in Roma, nella camera di consiglio del giorno 10 dicembre 2020, con l'intervento dei magistrati:

Franco Frattini, Presidente

Giulio Veltri, Consigliere

Massimiliano Noccelli, Consigliere, Estensore

Giovanni Pescatore, Consigliere

Giulia Ferrari, Consigliere

L'ESTENSORE
Massimiliano Noccelli

IL PRESIDENTE
Franco Frattini

IL SEGRETARIO