Associazione COMILVA Odv
Coordinamento del Movimento Italiano per la Libertà di Vaccinazione

Rif. COM_20250611_3

Alla c.a.

Alle **REGIONI E PROVINCE AUTONOME**

ABRUZZO: presidenza@regione.abruzzo.it
drg@pec.regione.abruzzo.it

BASILICATA: presidente.bardi@regione.basilicata.it
presidente.giunta@cert.regione.basilicata.it

PROVINCIA AUTONOMA BOLZANO: adm@pec.prov.bz.it
presidente@provincia.bz.it

CALABRIA: filippo.mancuso@consrc.it
presidente@regione.calabria.it
segretariatogenerale@pec.regione.calabria.it

CAMPANIA: oliviero.gen@cr.campania.it deluca.vin@cr.campania.it
capo.gab@pec.regione.campania.it

EMILIA-ROMAGNA: Stefano.Bonaccini@regione.emilia-romagna.it
segreteriapresidente@postacert.regione.emilia-romagna.it

FRIULI-VENEZIA GIULIA: presidente@regione.fvg.it
pieromauro.zanin@regione.fvg.it
regione.friuliveneziagiulia@certregione.fvg.it

LAZIO: presidente@regione.lazio.it mvincenzi@regione.lazio.it
protocollo@pec.regione.lazio.it

LIGURIA: presidente@regione.liguria.it
Stefano.Balleari@regione.liguria.it protocollo@pec.regione.liguria.it

LOMBARDIA: attilio.fontana@consiglio.regione.lombardia.it
federico.romani@consiglio.regione.lombardia.it
protocollo.generale@pec.consiglio.regione.lombardia.it

MARCHE: dino.latini@regione.marche.it
presidente@regione.marche.it
regione.marche.protocollogiunta@emarche.it

MOLISE: presidenza.consiglio@regione.molise.it
segreteria.presidenza@regione.molise.it
consiglioregionalemolise@cert.regione.molise.it

PIEMONTE: presidenza@cr.piemonte.it alberto.cirio@cr.piemonte.it
gabinettopresidenza-giunta@cert.regione.piemonte.it

PUGLIA: presidente.regione@pec.rupar.puglia.it
segreteria.presidente@regione.puglia.it

SARDEGNA: presidenzaconsiglio@consregsardegna.it
presidente@regione.sardegna.it
presidenza@pec.regione.sardegna.it

SICILIA: segreteria.presidente@regione.sicilia.it
presidente@certmail.regione.sicilia.it

TOSCANA: a.mazzeo@consiglio.regione.toscana.it
eugenio.giani@regione.toscana.it
regionetoscana@postacert.toscana.it

PROVINCIA AUTONOMA TRENTO:
segreteria.generale@pec.consiglio.provincia.tn.it
presidenza@consiglio.provincia.tn.it

UMBRIA: marco.squarta@alumbria.it donatella.tesei@alumbria.it
regione.giunta@postacert.umbria.it;

VALLE D'AOSTA: r.testolin@regione.vda.it
gabinetto_presidenza@pec.regione.vda.it
gabinetto_presidenza@regione.vda.it

VENETO: presidenza@regione.veneto.it
protocollo.generale@pec.regione.veneto.it

Alla c.a.

All'Ufficio di Presidenza della Conferenza delle Regioni
conferenza@regioni.it; presidente@regione.fvg.it;
presidente.regione@pec.rupar.puglia.it;
presidenza@regione.abruzzo.it;
segreteria.presidenza@regione.molise.it;
eugenio.giani@regione.toscana.it;

Alla Commissione Salute della Conferenza delle Regioni
sanita@regione.emilia-romagna.it;
assessore.sanita@regione.piemonte.it;
guido_bertolaso@regione.lombardia.it;

Alla Commissione Affari Istituzionali e Generali della Conferenza delle Regioni presidenza@regione.piemonte.it;
presidente@regione.liguria.it; presidente@provincia.bz.it;
presidenza@regione.vda.it;

Alla Commissione Ambiente, Energia, Sostenibilità
amb.assessore@regione.sardegna.it; epalazzo@regione.lazio.it;

e p.c.

Ministro Orazio Schillaci
c/o Segreteria del Ministro della salute

spm@postacert.sanita.it
Lungotevere Ripa, 1 - 00153 Roma

Presidente del Consiglio dei ministri
On. Giorgia Meloni
presidente@pec.governo.it

Rimini, li 11/06/2025

Oggetto: **KOSTAIVE® (ZAPOMERAN): GRAVI LACUNE NELLA SICUREZZA E RISCHIO BIOLOGICO DI DIFFUSIONE TRA PERSONE (E VERSO ANIMALI)**.

Alle autorità in indirizzo,

La presente per trasmettere la relazione di cui all'oggetto e richiedere tempestivo intervento a tutela della salute pubblica di milioni di cittadini.

KOSTAIVE® (ZAPOMERAN): GRAVI LACUNE NELLA SICUREZZA E RISCHIO BIOLOGICO DI DIFFUSIONE TRA PERSONE (E VERSO ANIMALI)

Vaccino per la prevenzione di COVID-19 a RNA autoreplicante (sa-RNA) progettato per auto-amplificarsi una volta all'interno delle cellule, generando una maggiore produzione di proteina spike e potenzialmente una risposta immunitaria più robusta e duratura con dosi inferiori di RNA.

• Il 12 dicembre 2024 il "Commitee for Medical Products for Human Use" (CHMP) dell'EMA ha approvato il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale Kostaive;
• Il 12 febbraio 2025 la Commissione europea, recependo l'indicazione dell'EMA, "accorda l'autorizzazione a immettere in commercio il "Kostaive".

Si tratta di un preparato a base di vescicole lipidiche artificiali contenenti molecole di mRNA codificanti la proteina Spike di SARS-CoV-2 disegnato per indurre una immunità protettiva contro la COVID-19. Tuttavia, a differenza dei prodotti farmaceutici di Pfizer/BioNTech e Moderna, le molecole di mRNA incluse in Kostaive sono molecole autoreplicanti. Queste molecole, una volta penetrate nella cellula, oltre a innescare la produzione della proteina Spike, hanno la capacità di replicare indefinitamente loro stesse all'interno della cellula.

LE PREOCCUPAZIONI ESPRESSE DA NUMEROSI SCIENZIATI E CLINICI, TRA I QUALI:

- **Commissione Medico Scientifica Indipendente (info@cmsindipendente.it): Comunicato n.16 del 24 Feb 2025: Il Governo Italiano blocchi i farmaci mRNA Autoreplicanti https://cmsindipendente.it/cs16 ;**
- **Commissione Medico Scientifica Indipendente: Comunicato n.16bis del 04 Mar 2025: Ancora contro i farmaci mRNA Autoreplicanti https://cmsindipendente.it/cs16bis ;**
- **Commissione Medico Scientifica Indipendente: Comunicato del 30 Mag 2025: I nuovi "vaccini" antiCovid autoreplicanti pongono problemi di sicurezza senza precedenti https://cmsindipendente.it/cs17**
- **Dr Maurizio Federico (National Center for Global Health, Istituto Superiore di Sanità, 00161 Rome, Italy; maurizio.federico@iss.it): Studio "Il potenziale di diffusione mediata dalla vescicola extracellulare di RNA auto-amplificatore e un modo per mitigarlo" https://www.mdpi.com/1422-0067/26/11/5118 ;**

- **Associazione Assis (Associazione di studi e Informazione sulla Salute, presidente@assis.it ; segreteria@assis.it): https://www.assis.it/assis-chiede-la-sospensione-cautelare-allimmissione-in-commercio-di-vaccino-per-la-prevenzione-di-covid-19-a-rna-autoreplicante-sa-rna/ ;**

Dagli studi e comunicati di cui sopra, emerge che Kostaive è un farmaco potenzialmente rischioso per la salute pubblica, con una sicurezza non ancora pienamente dimostrata.

RISCHIO BIOLOGICO DA RNA AUTOREPLICANTE

L'RNA autoreplicante, come quello utilizzato in Kostaive, può accumularsi nelle cellule e, per meccanismi di autodifesa, essere espulso sotto forma di esosomi o nanovescicole extracellulari.
Gli esosomi contenenti proteina Spike vaccinale possono circolare nel sangue fino a 4 mesi post-vaccinazione. Analogamente, esosomi con RNA autoreplicante possono diffondersi sistemicamente, raggiungendo anche tessuti respiratori.
Data la loro natura, queste nanovescicole possono penetrare altre cellule e potenzialmente trasmettersi ad altri individui attraverso secrezioni biologiche o via aerea, o diffondersi ad altri organismi senza alcuna barriera di specie.

ASSENZA DI DATI ESAURIENTI SULLA SICUREZZA

Kostaive è stato autorizzato in Europa sulla base di soli due studi clinici, condotti con metodologia discutibile e su popolazioni non rappresentative di quella europea. Il dossier approvato non contiene alcuno studio di cancerogenicità o genotossicità. Inoltre, mancano dati fondamentali di farmacocinetica, come la distribuzione nei tessuti corporei e il tempo di replicazione nell'organismo del materiale genetico, che comunque sarebbe molto lungo.
I dati di sicurezza attualmente disponibili si fermano a sei mesi e non permettono di trarre conclusioni attendibili sulla sicurezza nel lungo periodo.

REAZIONI AVVERSE GRAVI ANCHE IN SOGGETTI SANI

Nella ricerca principale citata da EMA (ARCT-154-01), si è verificato un numero importante di eventi avversi gravi, di cui 10 considerati attribuibili al vaccino stesso.

EFFICACIA LIMITATA, PROCEDURA ACCELERATA IMMOTIVATA

La riduzione assoluta del rischio (ARR) è pari al 3,1% nelle forme lievi e appena 0,51% in quelle gravi di malattia. Il Numero Necessario da Trattare (NNT) per evitare un solo caso grave è di 198: ciò significa che 197 persone sarebbero trattate senza alcun beneficio clinico diretto. In assenza di una nuova emergenza pandemica, non esistono basi scientifiche né sanitarie per giustificare un percorso di approvazione accelerata.

RICHIESTA DI SOSPENSIONE

Le associazioni di medici e scienziati di cui sopra, hanno richiesto, unitamente all'accesso agli Atti Amministrativi e alla Documentazione Scientifica (Row data), la contemporanea Sospensione Cautelare dell'Immissione in Commercio del Farmaco Kostaive® (Zapomeran).

Tale richiesta di sospensione, basata sulle prove documentate di cui sopra e ai sensi dell'Art. 21-quinquies della Legge 241/90 (Revoca del provvedimento) è motivata dall'elevato potenziale di rischio del farmaco come dettagliato nella presente istanza e favorita dalla assenza di un immediato rischio per la salute pubblica dovuto ad una ipotetica epidemia di Sars-CoV-2.
Riteniamo quindi indispensabile un riesame approfondito della documentazione scientifica relativa a indagini precliniche e ai trial clinici prima che il farmaco sia ampiamente disponibile.

SOLLECITO DI SOSPENSIONE CAUTELARE DELL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"Considerando l'urgente necessità di tutela della salute pubblica evidenziata e in attesa della ricezione della documentazione richiesta e della sua approfondita valutazione, l'AsSIS sollecita con la massima urgenza l'EMA e l'AIFA a valutare la possibilità di sospendere cautelativamente l'immissione in commercio del farmaco Kostaive® (Zapomeran).

Tale richiesta di sospensione del farmaco Kostaive® (Zapomeran), basata sulle preoccupazioni di cui sopra e ai sensi dell'Art. 21-quinquies della Legge 241/90 (Revoca del provvedimento) e CE n.726/2004, è motivata dall'elevato potenziale di rischio biologico di diffusione del farmaco attraverso nanovescicole contenenti RNA autoreplicante, come dettagliato nella presente istanza. Riteniamo fondamentale che l'esame della documentazione scientifica e dei trial clinici specifici per questo pericolo avvenga prima che il farmaco sia ampiamente disponibile, in linea con il principio di precauzione e per evitare conseguenze irreversibili sulla salute dei cittadini italiani e europei. La negligenza in questo campo può costare molto cara alla salute dei cittadini."

RIFLESSIONI SUL DIRITTO ALLA SALUTE E TUTELE PER L'INDIVIDUO RISPETTO A QUALSIASI FORMA DI SPERIMENTAZIONE

RIFLESSIONI DEI CITTADINI SULLO STATO DI FATTO E LA MANCANZA DI TUTELE

Quali cittadini consapevoli di essere esposti ad una potenziale forma di inquinamento ambientale, in quanto con l'introduzione in commercio di Kostaive, allo stato delle conoscenze, potrebbe non essere possibile affrontare la vita quotidiana e la permanenza in qualsiasi luogo pubblico o sede di istruzione e lavoro senza essere soggetti alla potenziale diffusione di suddette nano-particelle infettive autoreplicanti,

considerato che l'autorizzazione all'immissione in commercio di tale prodotto in forma accelerata non è supportata da sufficienti ragioni di necessità e urgenza, ma sarebbe motivata soltanto da necessità rivenienti da esigenze di "mercato" per i produttori (pertanto dall'ambito della competitività tra aziende del settore privato), e non sono stati condotti sufficienti studi sulla efficacia e sicurezza, né per i riceventi diretti né, soprattutto, per tutti i soggetti che involontariamente ed inconsapevolmente sarebbero soggetti al contagio, e che non ci risulta che enti preposti alla tutela della sicurezza e della salute pubblica (Ministero della Salute, ISS, INAIL) siano stati interpellati e invitati ad esprimersi in merito,

non sussistendo né precedenti utilizzi di tale tecnologia su piccola né su larga scala, tecnologia a tutti gli effetti nuova e non soggetta a specifiche regolamentazioni, ma che viene proposta al pari di qualsiasi altro prodotto atto alla prevenzione,

preso, pertanto, atto delle lacune autorizzative in assenza di qualsiasi approccio di cautela per la salute dell'individuo, della collettività, della fauna e dell'ambiente e in violazione al principio di precauzione,

alla luce delle prove scientifiche provenienti dai primi studi scientifici e pareri tecnici, sopra riportati,

emergono i seguenti interrogativi, che rivolgiamo a Voi quali membri di una istituzione che ha tra i propri compiti quello della tutela della salute pubblica sul territorio.

LE DOMANDE DEI CITTADINI

SI CONFIGURA LA FATTISPECIE DELLA SPERIMENTAZIONE SULL'ESSERE UMANO?

- Dal momento che tale tecnologia risulta a tutti gli effetti sperimentale e considerato il fatto che anche gli individui che non la vorranno utilizzare, potrebbero tuttavia essere esposti alle sue conseguenze, che pertanto la popolazione – compresi i bambini, le donne incinte, i soggetti fragili e

immunodepressi) – vi si troverà continuamente esposta, ciò non è forse paragonabile alla "somministrazione" di un inquinante ambientale all'interezza della popolazione?
- Posto che concordiate col punto precedente, si configura la fattispecie tipica della sperimentazione sull'essere umano?
- In quest'ottica, la messa in commercio di tale prodotto, non costituisce forse una inaccettabile ulteriore cessione delle tutele che le autorità sanitarie dovrebbero esercitare sulla salute dei cittadini, aggravando di fatto il rischio per le persone (tutta la popolazione) oggetto di questa grande sperimentazione?
- E, sempre in questa prospettiva, l'introduzione di tale prodotto, pone o no in capo al cittadino un ulteriore carico di inquinamento ambientale dagli effetti ignoti poiché indotti in assenza, oltre che di autorizzazioni sanitarie, anche di una qualsivoglia forma di vigilanza e verifica sullo stato di salute della popolazione nel corso del tempo?

IL "TRATTAMENTO" CHE VERREBBE IMPOSTO AI CITTADINI RISPETTA IL DIRITTO INTERNAZIONALE IN MATERIA DI TUTELA DELL'INTEGRITÀ DELLA PERSONA, DI CONSENSO INFORMATO E DI BIOETICA?

A livello internazionale, gli Stati e le istituzioni sovranazionali hanno sentito la necessità di dotarsi di codici, convenzioni e regolamenti atti a tracciare solidi princìpi fondamentali e specifiche regole in materia di bioetica e rispetto dei diritti e dell'integrità della persona umana, stabilendo anche i punti fermi inderogabili per tutto ciò che può comportare una alterazione dello stato di salute e del benessere psico-fisico dell'individuo che si trovi soggetto a tali alterazioni (vedasi **Allegato 4: APPROFONDIMENTO SUL DIRITTO ALLA SALUTE E SULLE NORME IN MATERIA DI BIOETICA IN AMBITO INTERNAZIONALE**). Pertanto, ci domandiamo:

- Quanto rilevato al paragrafo precedente avviene a vostro avviso in conformità o in violazione del diritto internazionale in materia di tutela dell'integrità della persona e delle norme in materia di consenso informato e sperimentazione sull'essere umano?

SONO RISCONTRABILI PROFILI DI INCOSTITUZIONALITÀ?

La Costituzione della Repubblica Italiana riconosce il Diritto alla Salute quale diritto fondamentale complesso e pieno, da garantirsi sia all'uomo come singolo individuo (Art. 32) che nella sua qualità di componente della comunità universale (Art. 2).
In questo, la Costituzione riconosce la qualità sociale del diritto alla salute, perché ci dice che *"non possiamo ritenerci realmente sani se viviamo in un mondo malato"*.
L'Art. 3 corona il principio di tutela del cittadino, poiché assegna alla Repubblica il compito di rimuovere gli ostacoli di qualsiasi ordine, i quali impediscano il pieno sviluppo della persona umana.
Si sottolinea che la Costituzione stabilisce la prevalenza del diritto alla salute sul principio della libertà di iniziativa economica privata, la quale non gode di una qualificazione rafforzata ed è al contrario proclamata in forma limitata già nella sua stessa formulazione costituzionale (vedasi Allegato 3: **APPROFONDIMENTO SUI DIRITTI COSTITUZIONALI**).

- Quanto rilevato nelle sopra evidenziate riflessioni, avviene nel rispetto dei princìpi costituzionali o ne costituisce una violazione?

E IN MATERIA DI DIRITTI NATURALI?

Platone definì il concetto di diritti naturali, sottolineando l'imprescindibile legame tra il senso di giustizia e la tensione verso il Bene universale, postulando un concetto di salute quale conformità alle norme naturali.
Da ciò discende la sussistenza di diritti naturali come diritti dei quali ogni individuo è portatore fin dalla nascita: questi diritti non hanno bisogno del riconoscimento di un'autorità che li conceda, ma sono legittimati dal fatto di essere costitutivi della natura stessa dell'uomo.
Tra di essi, il diritto alla Vita, che ogni società che si rispetti deve necessariamente perseguire, rispettare e tutelare.

CONCLUSIONI

Quali cittadini consapevoli dei nostri diritti, riteniamo che l'attuale situazione, configuratasi in conseguenza dell'approvazione di suddetto farmaco da parte delle agenzie regolatorie ed aggravata dalla mancanza di iniziative quali una moratoria a livello nazionale (ma sarebbe auspicabile una moratoria a livello europeo, dato il mondo *globale* nel quale viviamo), ci esponga a potenziali e considerevoli rischi per la nostra salute e che ciò avvenga in assenza di qualsivoglia garanzia ed in violazione del principio di precauzione.

Pertanto, riteniamo che spetti a Voi, membri di questo Consiglio regionale, preso atto di quanto vi stiamo rappresentando, in particolare della validità delle prove scientifiche evidenziate e del conseguente grave pericolo per la salute pubblica presente, avviare tempestivamente qualsiasi misura utile a contenere il rischio per la salute sulla popolazione.

RICHIESTE

Chiediamo pertanto che la Regione assuma responsabilmente i seguenti impegni:

- **Sospendere in via cautelativa la commercializzazione a livello locale del farmaco Kostaive e di qualsiasi altro farmaco basato sulla medesima tecnologia;**
- **Istituire un osservatorio regionale sulla salute della popolazione e della fauna** incaricato di monitorare e valutare nel tempo lo stato di salute e benessere generale ed in particolare quello dei bambini, donne gravide, soggetti fragili e immunodepressi, anche attraverso i dati epidemiologici a disposizione, in conseguenza dell'entrata in commercio di tale prodotto in altri territori limitrofi.
- **Valutare qualsiasi misura ulteriore che si ritenga opportuno portare in ambito nazionale attraverso la Conferenza Stato-Regioni e/o la Conferenza Unificata**, al fine di realizzare una condivisione di tale percorso con gli altri territori nei quali le istituzioni locali si stanno facendo carico del problema.

Consapevoli che in tale contesto Vi stiamo ponendo richieste di elevato impegno politico ed istituzionale, sottolineiamo che l'istituzione regionale può e deve farsi carico di questa responsabilità, forte del supporto di cittadini e amministrazioni locali, nella consapevolezza che il nostro ordinamento giuridico tutela il potere legislativo delle Regioni là dove esso sia rispettoso dei princìpi costituzionali.

Grazie per l'attenzione, distinti saluti

Associazione COMILVA Odv

Il Presidente - Claudio SIMION

claudio.simion@comilva.org

ALLEGATI:

Allegato 1: **COMUNICATI COMMISSIONE MEDICO SCIENTIFICA INDIPENDENTE:**

- **Comunicato n.16 del 24 Feb 2025: Il Governo italiano blocchi i farmaci mRNA Autoreplicanti;**
- **Comunicato n.16bis del 04 Mar 2025: Ancora contro i farmaci mRNA Autoreplicanti;**
- **Comunicato del 30 Mag 2025: I nuovi "vaccini" antiCovid autoreplicanti pongono problemi di sicurezza senza precedenti;**

Allegato 2: **STUDIO "IL POTENZIALE DI DIFFUSIONE MEDIATA DALLA VESCICOLA EXTRACELLULARE DI RNA AUTO-AMPLIFICATORE E UN MODO PER MITIGARLO" DEL DR MAURIZIO FEDERICO;**

Allegato 3: **RICHIESTA DI ACCESSO AGLI ATTI E CONTESTUALE SOSPENSIONE DELL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DEL FARMACO KOSTAIVE DELL'ASSOCIAZIONE DI STUDI E INFORMAZIONE SULLA SALUTE (ASSIS);**

Allegato 4: **APPROFONDIMENTO SUL DIRITTO ALLA SALUTE E SULLE NORME IN MATERIA DI BIOETICA IN AMBITO INTERNAZIONALE**;

Allegato 5 **APPROFONDIMENTO SUI DIRITTI COSTITUZIONALI**.

Allegato 1:

COMUNICATI COMMISSIONE MEDICO SCIENTIFICA INDIPENDENTE

23 febbraio 2025 COMMISSIONE MEDICO SCIENTIFICA INDIPENDENTE Edizione Straordinaria - Comunicato n. **16**

Il Governo Italiano blocchi i farmaci mRNA Autoreplicanti

IL RISCHIO DELLA DIFFUSIONE DEGLI mRNA AUTOREPLICANTI

- Il 12 dicembre 2024 il "Commitee for Medical Products for Human Use" (CHMP) dell'EMA ha approvato il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale **Kostaive**;
- Il 12 febbraio 2025 la Commissione europea, recependo l'indicazione dell'EMA, "**accorda l'autorizzazione a immettere in commercio il "Kostaive".**

In che cosa consiste il Kostaive

Si tratta di un preparato a base di vescicole lipidiche artificiali contenenti molecole di mRNA codificanti la proteina Spike di SARS-CoV-2 disegnato per indurre una immunità protettiva contro la COVID-19. Tuttavia, a differenza dei prodotti farmaceutici di Pfizer/BioNTech e Moderna, le molecole di mRNA incluse in Kostaive sono **molecole autoreplicanti**.

Queste molecole, una volta penetrate nella cellula, oltre a innescare la produzione della proteina Spike, **hanno la capacità di replicare indefinitamente loro stesse all'interno della cellula** (Fig. 1).

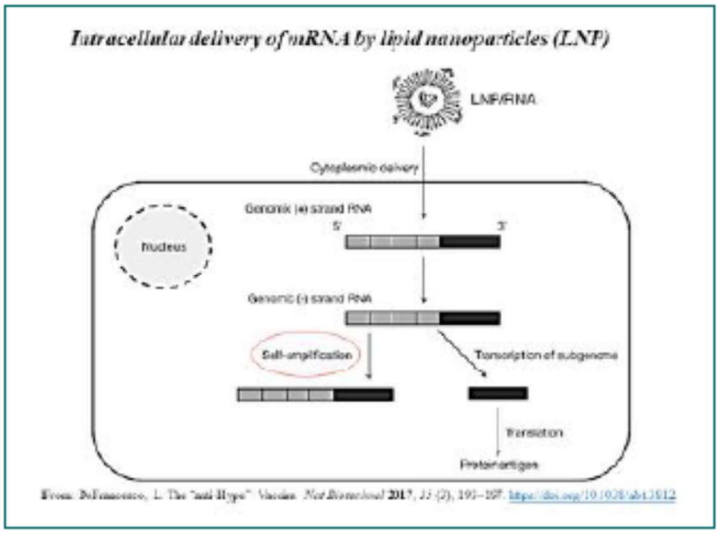


Fig. 1. Schema esemplificativo del funzionamento degli immunogeni a base di mRNA autoamplificante quali il Kostaive

In base alle attuali conoscenze scientifiche, in linea teorica, a fronte di un accumulo intracellulare di questo mRNA autoreplicante, è inevitabile che la cellula, sulla base di elementari meccanismi di autodifesa, tenda a liberarsene impacchettandolo in nanovescicole ("esosomi" e "vescicole extracellulari") che vengono poi rilasciate nello spazio intercellulare.

Infatti, com'è stato dimostrato dallo studio di Bansal e coautori (rif: https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100637), un meccanismo analogo si può verificare con la secrezione di esosomi contenenti proteina la Spike vaccinale (Pfizer/BioNTech), i quali sono stati rilevati nel sangue da due settimane fino a quattro mesi dopo la vaccinazione.

Di conseguenza, queste nanovescicole contenenti mRNA autoreplicante sono destinate ad andare in circolo e diffondersi in tutti i tessuti, incluso quello respiratorio.

Per la loro natura, nanovescicole così composte possono potenzialmente entrare in qualsiasi cellula dell'organismo inoculato e **diffondersi in altri organismi senza alcuna barriera di specie**, attraverso le vie respiratorie o lo scambio di liquidi biologici. Quindi, sulla base delle attuali conoscenze teoriche, le nanovescicole a base di mRNA autoreplicante avrebbero il potenziale di diffondersi tra gli uomini così come tra gli animali di qualsiasi specie.

Sulla base di questi assunti, **appare urgentissima una rivalutazione dell'enorme rischio biologico connesso all'uso di questa tecnologia**. Questo al di là di qualsiasi valutazione circa l'opinabile valore aggiunto dell'uso di Kostaive rispetto agli attuali vaccini anti-COVID-19.

Chiediamo accurati test per verificare che il meccanismo di trasmissione, possibile su base teorica, non si verifichi nell'organismo, per evitare gli errori commessi con la somministrazione indiscriminata dei vaccini genetici contro la COVID-19.

Ad esempio, milioni di donne in stato di gravidanza sono state inoculate con i prodotti farmaceutici a mRNA, escludendo a priori la potenziale trasmissione del materiale genetico vaccinale al feto. Tuttavia, lo studio di Chen e coautori (rif: https://doi.org/10.1016/j.omtn.2025.102489) ha recentemente dimostrato la permeabilità della placenta all'mRNA-1273 (Moderna) e l'immunogenicità nel feto.

Perché si è effettuato questo studio solo dopo che milioni di donne in stato di gravidanza sono state inoculate con questi prodotti farmaceutici, senza dar loro la possibilità di un consenso realmente informato?

Invitiamo le Autorità Regolatorie a esercitare la doverosa precauzione.

È infatti già acclarato scientificamente che gli esosomi, oltre a circolare nell'organismo trasportando il loro carico di molecole da un tessuto e da un organo all'altro, possono raggiungere i polmoni e da qui essere esalati all'esterno (rif.: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38988301/ - https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23683467/ - https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11043690/). **L'immissione di RNA autoreplicante nell'ambiente implica rischi ben precisi per gli esseri umani, gli altri animali ed eventualmente anche le piante e l'ambiente nel suo complesso,** già chiaramente delineati nella letteratura scientifica (rif.: https://enveurope.springeropen.com/articles/10.1186/s12302-024-00966-x) e che **devono essere valutati scrupolosamente nel caso di questo nuovo prodotto.**

Chi siamo

La **Commissione Medico-Scientifica indipendente (CMSi)**,

- Prof. Marco Cosentino, docente di Farmacologia e Tossicologia, PhD
- Dott. Maurizio Federico, PhD in Biologia
- Dott. Panagis Polykretis, PhD in Biologia Strutturale
- Dott. Alberto Donzelli, esperto in Sanità Pubblica, specialista in Igiene e Med. Prev., già membro CSS
- Dott. Patrizia Gentilini, specialista in Oncologia ed Ematologia
- Prof. Eduardo Missoni, docente di Salute Globale, Sviluppo e Gest. Org. Internaz.li, specialista in Med. Tropicale
- Dott. Sandro Sanvenero, medico Odontoiatra
- Dott. Eugenio Serravalle, specialista in Pediatria

con le adesioni di:

- *Dott. Paolo Bellavite, specialista in Ematologia Clinica e di Laboratorio e ricercatore indipendente*
- *Prof. Mariano Bizzarri, Dip. Med. Sperimentale, Direttore Systems Biology Laboratory Un. La Sapienza, PhD*
- *Prof. Giovanni Frajese, docente di Endocrinologia e Malattie Dismetaboliche*
- *Dott. Dario Giacomini, specialista in radiologia, Presidente ContiamoCi! e sindacato Di.Co.Si.*
- *Dott. Laura Teodori, già Dirigente di Ricerca, già Prof. a contratto Rischio Biologico*
- *Prof. Stefano Petti, PhD. Top 2% scienziati mondiali (classifica Univ. Stanford)*

Che cosa chiediamo

1. **Appropriata valutazione preclinica e clinica della sicurezza di tutti i prodotti basati sulle piattaforme biotecnologiche RNA/LNP**
2. **Moratoria dei farmaci mRNA Autoreplicanti**
3. **Intervento del Governo Italiano presso la Commissione Europea e l'EMA**

Bibliografia

https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100637
https://doi.org/10.1016/j.omtn.2025.102489
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38988301/
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23683467/
https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11043690/
https://enveurope.springeropen.com/articles/10.1186/s12302-024-00966-x

4 marzo 2025 COMMISSIONE MEDICO SCIENTIFICA INDIPENDENTE Edizione Straordinaria - Comunicato n. **16 bis**

Ancora contro i farmaci mRNA Autoreplicanti

Altri dati scientifici a sostegno del nostro appello al Governo, affinché blocchi la distribuzione dei nuovi e rischiosi farmaci mRNA

Ribadiamo la richiesta al Governo di attivarsi con Commissione Europea ed EMA per fermare la messa in commercio del medicinale Kostaive a base di mRNA autoreplicante.

Come illustrato nel Comunicato n. 16 del 23 febbraio 2025, è un farmaco potenzialmente pericoloso per la salute pubblica, con sicurezza non dimostrata.

Stanno circolando messaggi di critica al nostro appello, che ne mettono parzialmente in dubbio la fondatezza scientifica. Si affrontano qui le obiezioni, riportate in corsivo nei punti sottostanti, seguiti dalle necessarie risposte, così che il Governo abbia altri elementi per motivare una richiesta di moratoria del Kostaive.

1. *«I vaccini a saRNA [sa = self amplifying, cioè autoreplicanti]… è ovvio che daranno gli stessi eventi avversi dei vaccini a mRNA… concentrazioni di Spike intracellulari almeno 40 volte superiori… Possono permanere nelle cellule molto più tempo…, perché la naturale degradazione sarà compensata dall'autoreplicazione dei vaccini saRNA… Detto ciò, passiamo a 'correggere' alcune affermazioni nel documento in questione… Il termine INDEFINITAMENTE è errato; hanno un'emivita e comunque sono soggetti sicuramente a degradazione da parte delle RNAsi cellulari. Anche nel loro caso come nei vaccini a mRNA esiste una coda poliadenilata (alla fine della sequenza esistono almeno 70 adenine che hanno lo scopo di 'proteggerla' dalla degradazione; sono 'degradate' un po' alla volta: quando sono tutte consumate, l'mRNA è attaccato dalle RNAsi)».*

Risposta: Il termine 'indefinito' nel Comunicato 16 CMSi significa 'tempo non prevedibile', e comunque, con ogni probabilità, più lungo rispetto a quello del mRNA degli odierni vaccini COVID, perché i saRNA sono progettati proprio per aumentarne la vita media nelle cellule e la sintesi di Spike. Certo, i 'vaccini a saRNA', come tutta la materia biologica, sono destinati alla degradazione. Il punto è che, prima che si degradi la molecola originaria di mRNA, il sistema ne genera altre a dismisura, come accade per i virus.
Si tratta di un'enorme minaccia, perché il materiale genetico degli attuali vaccini a mRNA e la proteina Spike da essi derivata hanno già dimostrato di persistere molto più a lungo di quanto all'inizio dichiarato. Ad es. Bansal ha rilevato esosomi con Spike vaccinale nel sangue a 4 mesi dalla vaccinazione (https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100637); Sano a 15 mesi dalla 3ª dose di Pfizer/BioNTech (https://doi.org/10.1111/1346-8138.17204); uno studio in preprint dell'Università di Yale fino a 709 giorni dalla vaccinazione (https://doi.org/10.1101/2025.02.18.25322379). Ciò si può interpretare come permanenza della Spike vaccinale nei tessuti; o come persistente attività dell'mRNA vaccinale nell'organismo; o, peggio, come integrazione ed espressione dell'mRNA vaccinale nel genoma delle cellule. Con l'emergere di prove sempre più allarmanti, è logico aspettarsi che una piattaforma progettata per consentire maggior persistenza nell'organismo possa avere effetti più gravi.

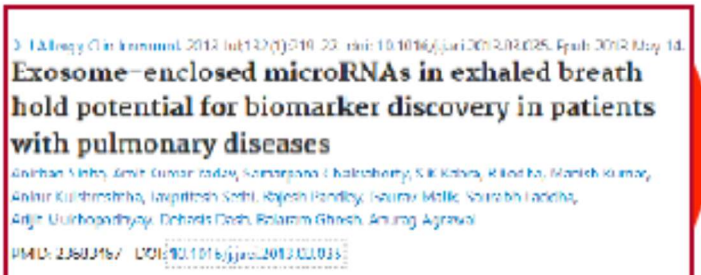
2. La seconda critica è espressa in modo poco comprensibile, ma la CMSi è disponibile a un confronto tecnico costruttivo con chi desiderasse attuarlo.

3. *«È vero che gli esosomi possono veicolare all'esterno della cellula anche RNA e altro, ma possono esprimere sulla loro superficie frammenti di antigene (ad esempio proteina Spike) e generare una risposta del Sistema Immunitario. … se pure veicolassero il saRNA senza il cap e senza la coda poliadenilata (perché solo il materiale originale iniettato ha questa struttura, non quello autoreplicato), pur entrando in altre cellule sarebbero immediatamente degradati.»*

Risposta: Come documentabile, le molecole di RNA+ prodotte a seguito del ciclo replicativo del saRNA sono fornite sia di Cap che di coda poliadenilata. Quindi l'obiezione è inappropriata, perché le molecole prodotte avrebbero la protezione che consentirebbe loro di evitare la pronta degradazione citata nella terza critica.
Inoltre, la risposta del sistema immunitario in un organismo NON sensibilizzato (quindi nelle condizioni correnti) richiede giorni per montare. Al contrario, per gli esosomi bastano minuti per entrare in una cellula.
Infine, la retorica dell'"*immediata degradazione*" è stata già confutata anche per gli attuali vaccini a mRNA da studi come quelli citati in risposta alla prima obiezione.

4. *«Pensare che l'saRNA così come l'mRNA si possa 'trasmettere' con sudore, secrezioni o altro è fantascienza perché il materiale genetico non sopravvive nell'ambiente ed è anche fantascienza che il tutto possa addirittura arrivare a altri animali o piante!»*

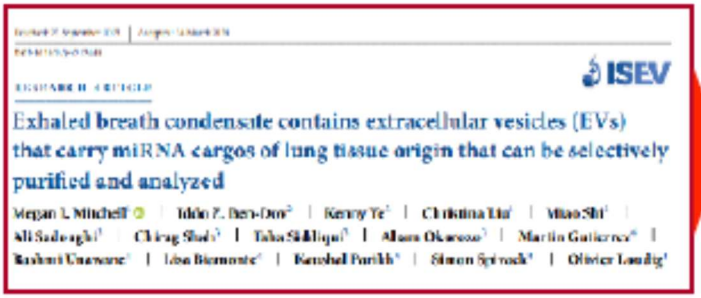
Risposta: Il materiale genetico resta inalterato quando, come succede per tutti i virus, è protetto da una vescicola lipidica a doppio strato. I riferimenti inclusi di seguito **dimostrano che gli esosomi possono essere esalati dalle vie aeree superiori**.
Si badi che, a differenza della grandissima parte dei virus, agli esosomi non occorrono specifiche proteine di membrana (come ad es. la Spike per SARS-CoV-2) per entrare nella cellula, ma sfruttano la fisiologica *endocitosi*, comune alle cellule di tutti i viventi. Per questo, esosomi contenenti saRNA possono penetrare le cellule di diversi esseri viventi. Al più vi potranno essere restrizioni intracellulari alla replicazione, che richiedono però valutazione caso per caso.



Exosome-enclosed microRNAs in exhaled breath hold potential for biomarker discovery in patients with pulmonary diseases

"In summary, we found that mRNAs are present in EBC, mostly in a stable membrane enclosed form"

"In conclusione, abbiamo trovato che molecole di mRNA sono presenti nelle esalazioni respiratorie, soprattutto associate a strutture stabili lipidiche"



Exhaled breath condensate contains extracellular vesicles (EVs) that carry miRNA cargos of lung tissue origin that can be selectively purified and analyzed

"Our findings underscore that enriching exh-EV subpopulations from EBC allows non-invasive sampling of EVs produced by lung tissues"

"I nostri risultati sottolineano che l'analisi delle sottopopolazioni di esosomi/vescicole extracellulari provenienti dalle esalazioni respiratorie consente l'identificazione non invasiva degli esosomi/vescicole prodotti dai tessuti polmonari"

Journal of Breath Research

PAPER

Extraction and characterization of exosomes from the exhaled breath condensate and sputum of lung cancer patients and vulnerable tobacco consumers—potential noninvasive diagnostic biomarker source

Albareen Banu, Pooja Yadav, Megha Sharma, Deepika Verma, Revina Vats, Dhruva Chaudhry, Pawan Kumar and Rashmi Bhardwaj

Published 11 July 2024 • © 2024 IOP Publishing Ltd

Journal of Breath Research, Volume 18, Number [illegible]

Citation [illegible]

DOI 10.1088/1752-7163/[illegible]

"Our research confirmed that exosomes can be extracted from noninvasive sources, such as EBC and sputum"

"La nostra ricerca ha confermato che gli esosomi si possono isolare da fonti facilmente accessibili, quali le esalazioni respiratorie e la saliva."

Si badi inoltre che termini come 'fantascienza' sono stati usati spesso per sminuire timori che avevano fondamento scientifico.
Il principio di precauzione è fondamentale, mentre la negligenza può costare molto cara alla salute dei cittadini.

Ad esempio, quando si sono autorizzati i vaccini genetici COVID, si considerava fantascienza che l'mRNA vaccinale potesse raggiungere le secrezioni corporee; eppure è ora dimostrato che si può rilevare nel latte materno (https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104800). O che potesse superare la placenta e raggiungere il feto; ma è ora dimostrato che ciò accade, con un effetto immunogenico nel feto (https://doi.org/10.1016/j.omtn.2025.102489). O che il materiale genetico vaccinale persistesse a lungo nell'organismo o che potesse integrarsi nel genoma delle cellule coinvolte; ma è ora dimostrato con dati inconfutabili che tessuti lontani dal sito d'iniezione continuano a sintetizzare la Spike vaccinale dopo ben 15 mesi (https://doi.org/10.1111/1346-8138.17204).

Purtroppo, si sono fatti tutti questi studi solo a posteriori, dopo aver vaccinato miliardi di persone che non hanno potuto esprimere un consenso informato. Per giustificare il pressappochismo con cui si sono introdotti nel mercato i primi vaccini genetici antiCOVID, con solo pochi mesi di sperimentazione, si è usato l'argomento della necessità di contrastare un'emergenza.

Oggi lo stato d'emergenza è dichiarato concluso. Qual è l'impellente necessità di esporre la cittadinanza a gravi pericoli, introducendo un'altra piattaforma vaccinale senza conoscerne: il rischio di trasmissibilità, per quanto tempo l'mRNA autoreplicante perdura nell'organismo, per quanto e in quali tessuti continua l'amplificazione, se e come il materiale genetico vaccinale (o residui del suo processo di produzione) può interagire con il DNA umano e con quali effetti…?

Come si può comprendere da quanto sopra argomentato, le critiche al Comunicato della CMSi sono ingiustificate, e questa autorizzazione al commercio pone pericoli molto gravi.

Si aggiunga l'approssimazione e negligenza con cui prodotti farmaceutici non adeguatamente testati si sono inoculati a miliardi di persone, compresi neonati e donne incinte, e si insiste tuttora per farlo.

Non hanno avuta finora risposte valide le moltissime domande già poste. E neppure: perché le Agenzie regolatorie non hanno richiesto test di cancerogenicità? Dato che persino lo studio Pfizer di biodistribuzione del suo prodotto del 9 novembre 2020 (Pfizer-125742_S1_M4_4223_185350.pdf) riportava a pag. 29

HAZARD INFORMATION: WARNING: This product contains a chemical known to the state of California to cause cancer.

Chi siamo

La **Commissione Medico-Scientifica indipendente (CMSi)**,

- Dott. Maurizio Federico, PhD in Biologia e Direttore f.f. del Centro Nazionale Salute Globale ISS
- Dott. Alberto Donzelli, esperto in Sanità Pubblica, specialista in Igiene e Med. Prev., già membro CSS
- Dott. Panagis Polykretis, PhD in Biologia Strutturale
- Prof. Marco Cosentino, docente di Farmacologia e Tossicologia, PhD
- Dott.ssa Patrizia Gentilini, specialista in Oncologia ed Ematologia
- Prof. Eduardo Missoni, docente di Salute Globale, Sviluppo e Gest. Org. Internazli, specialista in Med. Tropicale
- Dott. Sandro Sanvenero, medico Odontoiatra
- Dott. Eugenio Serravalle, specialista in Pediatria

con le adesioni di:

- *Dott. Paolo Bellavite, specialista in Ematologia Clinica e di Laboratorio e ricercatore indipendente*
- *Prof. Mariano Bizzarri, Dip. Med. Sperimentale, Direttore Systems Biology Laboratory Un. La Sapienza, PhD*
- *Prof. Giovanni Frajese, docente di Endocrinologia e Malattie Dismetaboliche*
- *Dott. Dario Giacomini, specialista in radiologia, Presidente ContiamoCi! e sindacato Di.Co.Si.*
- *Prof. Stefano Petti, PhD. Top 2% scienziati mondiali (classifica Univ. Stanford)*
- *Dott.ssa Laura Teodori, già Dirigente di Ricerca, già professoressa a contratto Rischio Biologico*

Che cosa torniamo a chiedere

1. Urgente valutazione preclinica e clinica della sicurezza di **tutti** i prodotti basati sulle piattaforme biotecnologiche RNA/LNP
2. Moratoria dei farmaci mRNA Autoreplicanti
3. Intervento urgente del Governo Italiano presso la Commissione Europea e l'EMA

Bibliografia

https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100637
https://doi.org/10.1111/1346-8138.17204
https://doi.org/10.1101/2025.02.18.25322379
https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(13)00524-1/fulltext
https://doi.org/10.1002/jev2.12440
https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1752-7163/ad5eae
https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104800
https://doi.org/10.1016/j.omtn.2025.102489
https://doi.org/10.1111/1346-8138.17204
Pfizer-125742_S1_M4_4223_185350.pdf

Comunicato stampa

COMMISSIONE MEDICO SCIENTIFICA INDIPENDENTE

I nuovi "vaccini" antiCovid autoreplicanti pongono problemi di sicurezza senza precedenti: fermiamo questa minaccia per l'umanità

- **Sta per essere commercializzato in Europa Kostaive, il primo vaccino antiCovid autoreplicante. Ultima frontiera della vaccinologia, ha la capacità di riprodursi per un tempo indefinito non solo nel corpo di chi lo riceve, ma può trasmettersi anche ad altre persone e animali, senza barriere di specie.**
- **Il meccanismo biologico di diffusione e possibili effetti avversi sono descritti in dettaglio in una recente ricerca pubblicata sull'*International Journal of Molecular Sciences* a firma di Maurizio Federico, ricercatore virologo e responsabile del Centro Nazionale per la Salute Globale dell'Istituto Superiore di Sanità.**
- **Si tratta di un azzardo senza precedenti, che coinvolge tutta l'umanità. Anche nell'ottica della tanto sbandierata One Health, cioè della imprescindibile connessione tra tutti gli esseri viventi, non possiamo ignorare le implicazioni per la salute del Pianeta dell'introduzione di questo inedito prodotto farmaceutico.**
- **Fino al 9 giugno l'Italia può opporsi alla decisione della Commissione Europea. Decisione che meriterebbe un serio confronto scientifico e un ampio dibattito pubblico. Vogliamo davvero contaminare il Pianeta con un 'vaccino' autoreplicante dagli effetti in gran parte sconosciuti?**

La Commissione Europea, con decisione del febbraio di quest'anno, ha autorizzato a commercializzare il cosiddetto 'vaccino' "Kostaive – nome chimico zapomeran", a base di RNA autoreplicante.

La tecnologia basata sull'RNA auto-amplificante (o 'saRNA') è l'ultima frontiera nell'uso di RNA in vaccinologia. Per somministrare questi saRNA, li si incorpora in nanoparticelle lipidiche, già di per sé dotate di tossicità e proprietà infiammatorie, e in grado di entrare ovunque nel corpo umano, proprio come già accade per veicolare gli attuali 'vaccini' anti COVID-19 basati sull'RNA messaggero sintetico modificato (mRNA).

Benché non sia chiaro quale sarebbe il vantaggio per la comunità nel commercializzare ***altri*** vaccini COVID-19, si può comprendere un vantaggio per i produttori: la capacità dei saRNA di auto-replicarsi nelle cellule consente di somministrare quantità minori di molecole di saRNA rispetto ai vaccini a mRNA. In tal modo, la replicazione può *ottenere, secondo pubblici sostenitori, una maggior produzione della proteina di interesse* ***(fino a 80-100 volte in più) e per tempi molto più lunghi.***

Dunque le cellule, prima di essere uccise dalla risposta anticorpale dell'organismo, cercano di liberarsi di questo eccesso di RNA che non può uscire dalla cellula, a differenza di quanto accadrebbe con i virus. Così lo *impacchettano* in vescicole, che espellono nello spazio extracellulare (come sacchettini di spazzatura). Da lì le vescicole raggiungono il sangue che le trasporta ovunque, per entrare in altre cellule e riprendere il ciclo di replicazione. Tutto ciò, oltre a poter esacerbare gli eventi avversi già ampiamente descritti per i "vaccini" a mRNA, e oltre ad aumentare il numero di cellule attaccate

e uccise dalla risposta immunitaria anti-Spike, pone **problemi di sicurezza senza precedenti**, ad oggi studiati in misura del tutto inadeguata.

Infatti, come sintetizzato in una recente pubblicazione del Dr. Maurizio Federico, dirigente dell'Istituto Superiore di Sanità italiano (https://www.mdpi.com/1422-sull?International 0067/26/11/5118, con un contributo del Ministero della Salute) e autore per la corrispondenza cui rivolgersi per approfondimenti, molti autori hanno dimostrato che le vescicole extracellulari circolanti **possono migrare facilmente nei polmoni, dove si moltiplicano in misura più efficiente** rispetto agli stessi virus da cui il meccanismo è stato mutuato, e quindi i polmoni le possono esalare. Pertanto, **oltre ai fluidi corporei** (saliva, sudore, ecc.), **le esalazioni polmonari possono trasmettere vescicole che incorporano saRNA**, con teorica possibilità di trasmissione interumana. Con l'aggravante che tali vescicole non riconoscono barriere di specie, e **potrebbero** dunque entrare **anche in cellule animali**, innescando potenziali trasmissioni da esseri umani ad animali e viceversa. Il risultato finale sarebbe di coinvolgere anche individui che non hanno voluto le vaccinazioni COVID-19, e i moltissimi che non intenderebbero più ricevere ulteriori inoculi, inclusi i soggetti sani in età pediatrica e le donne incinte.

In attesa di studi ben più approfonditi, il principio di precauzione richiederebbe dunque un'immediata moratoria della commercializzazione in Europa di questi cosiddetti 'vaccini', che negli anni potrebbero diventare un ulteriore grave problema di trasmissione non solo in Europa, ma anche nel mondo.

Infatti una decisione così gravida di possibili conseguenze universali non andrebbe assunta senza un approfondito confronto scientifico in contraddittorio, e un ampio dibattito democratico nei paesi che ne sarebbero coinvolti.

La **Commissione Medico-Scientifica indipendente (CMSi)**:

- Dott. Maurizio Federico, PhD in Biologia e Direttore f.f. del Centro Nazionale per la Salute Globale presso l'Istituto Superiore di Sanità (**ISS**)
- Dott. Alberto Donzelli, esperto in Sanità Pubblica, specialista in Igiene e Med. Preventiva, già membro CSS
- Prof. Marco Cosentino, docente di Farmacologia e Tossicologia, PhD
- Dott. Patrizia Gentilini, specialista in Oncologia ed Ematologia
- Prof. Eduardo Missoni, docente di Salute Globale, Sviluppo e Gest. Org. Internaz., specialista Med. Tropicale
- Dott. Panagis Polykretis, PhD in Biologia Strutturale
- Dott. Sandro Sanvenero, medico Odontoiatra
- Dott. Eugenio Serravalle, specialista in Pediatria

con le adesioni di:

- Dott. Paolo Bellavite, specialista in Ematologia Clinica e di Laboratorio e ricercatore indipendente
- Prof. Mariano Bizzarri, Dip. Med. Sperimentale, Direttore Systems Biology Laboratory Un. La Sapienza, PhD
- Dr.ssa Rosanna Chifari, specialista in Neurologia, Direttore scientifico di Ippocrateorg.org
- Prof. Giovanni Frajese, docente di Endocrinologia e Malattie Dismetaboliche
- Dott. Dario Giacomini, specialista in Radiologia, Presidente ContiamoCi! e sindacato Di.Co.Si.
- Prof. Stefano Petti, PhD. Top 2% scienziati mondiali (classifica Università di Stanford)
- Dott. Laura Teodori, già Dirigente di Ricerca, già Prof. a contratto Rischio Biologico

Allegato 2:

STUDIO "IL POTENZIALE DI DIFFUSIONE MEDIATA DALLA VESCICOLA EXTRACELLULARE DI RNA AUTO-AMPLIFICATORE E UN MODO PER MITIGARLO" DEL DR MAURIZIO FEDERICO

Intera pubblicazione al link: https://www.mdpi.com/1422-0067/26/11/5118

International Journal of Molecular Sciences

MDPI

Perspective

The Potential of Extracellular Vesicle-Mediated Spread of Self-Amplifying RNA and a Way to Mitigate It

Maurizio Federico

National Center for Global Health, Istituto Superiore di Sanità, 00161 Rome, Italy; maurizio.federico@iss.it

Abstract: Self-amplifying RNA-based (saRNA) technology represents the last frontier in using synthetic RNA in vaccinology. Typically, saRNA consists of positive-strand RNA molecules of viral origin (almost exclusively from alphaviruses) where the sequences of structural proteins are replaced with the open reading frame coding the antigen of interest. For in vivo delivery, they are complexed with lipid nanoparticles (LNPs), just like current COVID-19 vaccines based on synthetic messenger RNA (mRNA). Given their ability to amplify themselves inside the cell, optimal intracellular levels of the immunogenic antigen can be achieved by delivering lower amounts of saRNA molecules compared to mRNA-based vaccines. However, the excessive intracellular accumulation of saRNA may represent a relevant drawback since, as already described in alphavirus-infected cells, the recipient cell may react by incorporating excessive RNA molecules into extracellular vesicles (EVs). These EVs can shed and enter neighboring as well as distant cells, where the EV-associated saRNA can start a new replication cycle. This mechanism could lead to an unwanted and unnecessary spread of saRNA throughout the body, posing relevant safety issues. This perspective article discusses the molecular mechanisms through which saRNAs can be transmitted among different cells/tissues. In addition, a simple way to control the possible excessive saRNA intercellular propagation through the co-expression of an EV-anchored protein inhibiting the saRNA replication is proposed. Based on current knowledge, a safety improvement of saRNA-based vaccines appears to be mandatory for their usage in healthy humans.

Allegato 3:

RICHIESTA DI ACCESSO AGLI ATTI E CONTESTUALE SOSPENSIONE DELL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DEL FARMACO KOSTAIVE DELL'ASSOCIAZIONE DI STUDI E INFORMAZIONE SULLA SALUTE (ASSIS)

Mittente:

Associazione Assis (Associazione di studi e Informazione sulla Salute)

Indirizzo: Via Firenze 8, Pisa

PEC: gruppoassis@pec.it

Contatti: presidente@assis.it; segreteria@assis.it

C.F: Gruppoassis@pec.it

Rappresentante legale: Prof. Eugenio Serravalle

Destinatario:

• **AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco**
Via del Tritone, 181 – 00187 Roma
PEC: protocollo@pec.aifa.gov.it

• **EMA – European Medicines Agency**
Domenico Scarlattilaan 6 – 1083 HS Amsterdam, Netherlands
Email: askema@ema.europa.eu / official access channel

Oggetto: Istanza di accesso agli atti amministrativi ex Legge 241/1990 e D.Lgs. 33/2013 – Richiesta di valutazione della sicurezza e sospensione cautelare AIC del farmaco Kostaive® (Zapomeran)

L'Associazione di Studi e Informazione sulla Salute, con sede in Via Firenze 8, Pisa, **formula formale richiesta di accesso agli atti amministrativi**, ai sensi della Legge 7 agosto 1990, n. 241 (artt. 22 e ss.) e/o del Decreto Legislativo 14 marzo 2013, n. 33 (art. 5, comma 2 – Accesso civico generalizzato), nei confronti dell'EMA (Agenzia Europea per i Medicinali) e dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco).

La presente richiesta ha oggetto la documentazione amministrativa, tecnica e scientifica relativa al processo di approvazione del farmaco Kostaive® (Zapomeran), con particolare riferimento a:

- **gli studi clinici e preclinici presentati ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC);**

- **le valutazioni del profilo rischio-beneficio;**

- **eventuali dati di sicurezza o segnalazioni di eventi avversi disponibili a livello europeo, qualora il medicinale risulti già immesso in commercio in uno o più Stati membri dell'UE.**

1. **Richiesta a EMA:**

In qualità di autorità competente ai sensi del Regolamento (CE) n. 726/2004, si richiede a EMA:

- l'accesso alla documentazione tecnico-scientifica e istruttoria utilizzata ai fini dell'approvazione centralizzata del farmaco Kostaive® (Zapomeran);

- eventuali segnalazioni di eventi avversi, aggiornamenti sul profilo di sicurezza o misure regolatorie adottate, qualora il farmaco sia già stato immesso in commercio in altri Paesi europei.

Contestualmente, si sollecita l'avvio di una valutazione del profilo rischio-beneficio finalizzata all'eventuale sospensione o revoca dell'AIC, alla luce delle criticità esposte nel paragrafo "**Motivazioni della richiesta e preoccupazioni sulla sicurezza" pag. 3** del presente documento.

2. **Richiesta ad AIFA:**

In relazione alla posizione dell'AIFA, si è a conoscenza che il farmaco Kostaive® (Zapomeran) è attualmente oggetto di valutazione ai fini della rimborsabilità e classificazione nel contesto nazionale.

Alla luce di ciò, si richiede di poter accedere esclusivamente agli atti già formati e disponibili alla data della presente richiesta, che non siano coperti da riservatezza o da esigenze istruttorie. In particolare:

- eventuali verbali, pareri o valutazioni preliminari da parte della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) o della Commissione Prezzi e Rimborso (CPR);

- documentazione ricevuta o trasmessa da AIFA a EMA o ad altri enti istituzionali;

- eventuali segnalazioni o comunicazioni di eventi avversi disponibili tramite la rete europea EudraVigilance, qualora il medicinale sia già stato immesso in commercio in altri Paesi membri EU;

- informazioni sullo stato del procedimento relativo alla rimborsabilità del farmaco.

Si specifica che la presente istanza non intende interferire con il corretto svolgimento dell'attività istruttoria in corso, ma si fonda su un legittimo interesse della comunità scientifica internazionale alla trasparenza e sicurezza dei trattamenti sanitari. Si chiede, in caso di indisponibilità temporanea di alcuni documenti, che venga fornita motivazione formale di eventuale differimento, ai sensi dell'art. 9 del D.P.R. 184/2006, con indicazione del termine previsto per la loro accessibilità.

Dati del Farmaco Kostaive® (Zapomeran)

L'associazione richiede in particolare l'accesso a tutta la documentazione relativa ai trial scientifici eseguiti per l'approvazione del farmaco Kostaive, a base di RNA autoreplicante. Di seguito i dettagli del farmaco in questione:

Nome commerciale: Kostaive®

Denominazione Comune Internazionale: Kostaive / Principio attivo: Zapomeran

Indicazione terapeutica: Immunizzazione attiva nella prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a diciotto anni.

Tipo di tecnologia: Si tratta di un vaccino a RNA autoreplicante (sa-RNA). A differenza dei vaccini mRNA "tradizionali", l'RNA di Kostaive è progettato per auto-amplificarsi una volta all'interno delle cellule, generando così una maggiore produzione di proteina spike e potenzialmente una risposta immunitaria più robusta e duratura con dosi inferiori di RNA.

Data approssimativa di approvazione da parte dell'EMA: Il "Committee for Medicinal Products for Human Use" (CHMP) dell'EMA ha raccomandato l'approvazione il 12 dicembre 2024. La Commissione Europea ha poi concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio il 12 febbraio 2025.

Motivazioni della Richiesta e Preoccupazioni sulla Sicurezza

Riteniamo Kostaive **un farmaco potenzialmente rischioso per la salute pubblica,** con una sicurezza non ancora pienamente dimostrata. Questa preoccupazione scaturisce da alcuni dubbi scientifici emersi in seguito all'analisi (vd capitolo: Necessità di Valutazione dei Trial Clinici) degli unici due studi presi in considerazione alla Autorità Regolatorie (*Kostaive - Allegato1 - Riassunto delle caratteristiche del Prodotto: Il profilo di sicurezza presentato di seguito si basa sui dati di 2 studi clinici: • Studio ARCT-154-01 ...• Studio ARCT-154-J01)*e dell'articolo (vd Capitolo Rischio Biologico) pubblicato da Maurizio Federico nella rivista International Journal of Molecular Sciences, intitolato "The Potential of Extracellular Vesicle-Mediated Spread of Self-Amplifying RNA and a Way to Mitigate It", pubblicato il 25 maggio 2025.

Per la nostra Associazione, è indispensabile valutare approfonditamente come sono stati condotti questi studi. Nel nostro operato, il principio di precauzione è irrinunciabile. Trascurare questo aspetto fondamentale potrebbe avere conseguenze estremamente gravi per la salute dei cittadini.

Per questo motivo, si richiede l'accesso agli atti amministrativi relativi al farmaco Kostaive/Zapomeran, approvato dall'EMA, e in particolare ai documenti e alle basi di ricerca (es. studi clinici preclinici e clinici, trial di fase I, II, III) che sono stati accettati e valutati dall'EMA e che hanno portato all'approvazione del farmaco e alla successiva autorizzazione all'immissione in commercio in Italia. Si richiede una copia dei relativi studi o, in alternativa, un elenco dettagliato dei riferimenti bibliografici e dei protocolli di studio considerati per l'approvazione.

Rischio Biologico

In base alle attuali conoscenze scientifiche, in linea teorica, a fronte di un accumulo intracellulare di questo RNA autoreplicante, è inevitabile che la cellula, sulla base di elementari meccanismi di autodifesa, tenda a liberarsene impacchettandolo in nanovescicole (comunemente dette "esosomi" e "vescicole extracellulari") che vengono poi rilasciate nello spazio intercellulare.

Infatti, come dimostrato dallo studio di Bansal e coautori (riferimento: https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100637), un meccanismo analogo si può verificare con la secrezione di esosomi contenenti la proteina Spike vaccinale (Pfizer/BioNTech), i quali sono stati rilevati nel sangue da due settimane fino a quattro mesi dopo la vaccinazione.

Di conseguenza, queste nanovescicole contenenti RNA autoreplicante, che sono alla base dell'approvazione del farmaco Kostaive, sono destinate a entrare nel circolo sanguigno e a diffondersi in tutti i tessuti, incluso quello respiratorio. Data la loro natura, nanovescicole così composte possono potenzialmente entrare in qualsiasi cellula dell'organismo inoculato e diffondersi ad altri organismi senza alcuna barriera di specie, sia attraverso le vie respiratorie che tramite lo scambio di fluidi biologici.

Necessità di Valutazione dei Trial Clinici

In relazione alla recente approvazione alla immissione in commercio ("Summary of opinion (initial authorisation) - 12 December 2024 EMA/392588/2024 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) del prodotto Kostaive (Zapomeran) indicato per l'immunizzazione attiva nella prevenzione di COVID-19, malattia causata dal virus SARS-CoV-2 in soggetti di età pari o superiore a 18 anni e definito come mRNA auto-amplificante codificante la proteina spike di SARS-CoV-2, incapsulato in nanoparticelle lipidiche e sulla base degli unici dati ai quali si riferisce il documento "riassunto delle caratteristiche del prodotto" (Studio ARCT-154-01, condotto per valutare la sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia di un regime a 2 dosi di Kostaive - Safety, immunogenicity and efficacy of the self-amplifying RNA ARCT-154 COVID-19 vaccine: pooled phase 1, 2, 3a and 3b randomized, controlled trials - Nature Communications| (2024) 15:4081 - https://doi.org/10.1038/s41467-024-47905-1):

visti i notevoli conflitti di interessi riportati nello studio di riferimento (ARCT-154-01):

competing interests: S.H., S.P., B.S., S.S., Q.R., B.C., B.L., K.L., D.B., K.M., R.S., B.G. and I.S. were all full-time employees of the vaccine manufacturer and study sponsor, Arcturus Therapeutics, Inc., at the time of the study. T.T.L.L. and N.T.V. are employees of the vaccine licensee, Vietnam Biocare Bio technology Joint Stock Company.

viste le importanti incognite che gravano sulla sicurezza del prodotto:

- Non sono stati condotti studi di genotossicità né di cancerogenicità. Non si prevede che i componenti del vaccino (lipidi e mRNA) presentino un potenziale genotossico.
- "Il processo di auto-amplificazione dell'RNA è transitorio": non sono riportati dati di farmacocinetica pertanto sono sconosciuti sia il tempo di dimezzamento dell'mRNA e dell'antigene spike sia gli organi dove avviene tale processo di auto-replicazione
- i dati di sicurezza presentati sono limitati a 6 mesi.

vista la ingiustificata procedura di registrazione accelerata (Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale - accelerated, integrated phase 1/2/3a/3b study, designed following EMA, FDA and WHO guidance) evidenziata da:

- l'assenza di un immediato rischio per la salute pubblica dovuto ad una ipotetica epidemia di SARS-CoV-2.
- una bassa letalità rilevabile dalla Riduzione del Rischio Assoluto (ARR) nella malattia severa: 0,51% **(Fonte: Nhân Thị Hồ - Safety, immunogenicity and efficacy of the self-amplifying mRNA ARCT-154 COVID-19 vaccine: pooled phase 1, 2, 3a and 3b randomized, controlled trials, pag.8 del documento)**
- una scarsa efficacia nella malattia:
  - RRR: 55%
  - ARR: 3,1%
  - NNT: 32
- un profilo di tossicità non favorevole al Prodotto: "In the larger phase 3b study there were 319 serious adverse events, 118 in 8059 (1.5%) vaccinees and 201 in 8041 (2.5%) placebo controls. Fifteen **serious adverse events were related to study injections,** 10 (0.1%) to vaccine and 5 (0.1%) to placebo" dove inspiegabilmente viene indicato un valore identico tra i due gruppi anzichè riportare l'esatto valore %: 0,13% vs 0,06%.

viste le omissioni presenti nel documento "riassunto delle caratteristiche del prodotto":

- approvazione effettuata sulla sola RRR evitando di citare ARR e NNT, contravvenendo alle raccomandazioni di FDA: "Provide absolute risks, not just relative risks. Patients are unduly influenced when risk information is presented using a relative risk approach; this can result in suboptimal decisions. Thus, an absolute risk format should be used." – FDA: Communicating Risks and Benefits: An Evidence-Based User's Guide Published by the Food and Drug Administration (FDA), US Department of Health and Human Services, August 2011.

visti gli errori metodologici:

- "Efficacy against death due to COVID-19 was 86.5% (-7.4−98.3); the wide confidence limits reflecting that there were only 10 deaths, one vaccinee and nine placebo recipients." : il risultato in termini di intervalli di confidenza esprime al limite inferiore un numero negativo (-7,4): ciò significa che i dati non ci permettono di escludere la possibilità che il vaccino aumenti la mortalità anzichè diminuirla. In ogni caso non si può trarre il giudizio che con il vaccino la mortalità è ridotta rispetto al placebo. Per amore della precisione riportiamo il significato di quanto qui affermato: "l'intervallo di confidenza riflette l'incertezza introdotta dal campionamento casuale; laddove al limite inferiore vi sia un valore negativo i dati non ci permettono di escludere la possibilità che il vaccino/farmaco faccia aumentare anziché diminuire la variabile in oggetto (mortalità). Affermare quindi che l'efficacia verso l'evento morte sia del 86,5% senza specificare il significato di un intervallo con valore negativo al limite inferiore è un giudizio non corretto e palesemente fuorviante.
- Lo studio di riferimento (ARCT-154-01) è stato effettuato su una sola etnia.

vista l'incongruenza tra la indicazione della posologia riportata nel documento riassunto delle caratteristiche del prodotto:

- posologia da scheda tecnica: una dose singola di 0,5 ml - Posologia utilizzata negli studi di riferimento (• Studio ARCT-154-01 • Studio ARCT-154-J01): two doses, 28 days apart.

visti i limiti riportati nello studio di riferimento ARCT-154-01:

- long-term safety durability of this response and levels of cross neutralizing antibodies against newly emerged variants

visti i dichiarati obiettivi non scientifici:

- potential to decrease the manufacturing cost per dose or to allow production of more doses

viste le prove acquisite sui precedenti prodotti antiCOVID a mRNA

visti i risultati dello studio Ugandese Kitonsa J et al. Safety and Immunogenicity of a Modified Self-Amplifying Ribonucleic Acid (saRNA) Vaccine Encoding SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein in SARS-CoV-2 Seronegative and Seropositive Ugandan Individuals. Vaccines 2025, 13, 553. https://doi.org/10.3390/ vaccines13060553

Trial di fase 1 non randomizzato su 42 adulti sani ugandesi (dunque di nuovo su etnia non europea), che nel 93% dei casi hanno riportato eventi avversi di laboratorio di Grado 3 ("severi o significativi dal punto di vista medico") o ancor più gravi, soprattutto dopo la 2a dose.

Gli eventi avversi di laboratorio più comuni sono stati: trombocitopenia, linfopenia, neutropenia, come da tabella sotto riportata:

Table 3. Frequency of ≥grade 3 laboratory adverse events following prime and booster vaccination by SARS-CoV-2 status.

Event	Post-Prime Vaccination			Post-Boost Vaccination		
	SARS-CoV-2 Seropositive	SARS-CoV-2 Seronegative	All	SARS-CoV-2 Seropositive	SARS-CoV-2 Seronegative	All
	≥Grade 3	≥Grade 3	≥Grade 3	≥Grade 3	≥Grade 3	≥Grade 3
Raised creatinine	0	0	0	0	0	0
Raised ALT	0	0	0	0	0	0
Raised AST	0	0	0	0	0	0
Raised ALP	0	0	0	0	0	0
Raised bilirubin	0	0	0	0	0	0
Raised GGT	0	0	0	0	0	0
Hypoglycemia	1	0	1	1	0	1
Hyperglycemia	0	1	1	0	1	1
Anaemia	0	0	0	0	0	0
Leukopenia	0	0	0	0	0	0
Leukocytosis	0	0	0	0	0	0
Neutropenia	2	1	3	8	5	13
Lymphopenia	0	0	0	10	6	16
Thrombocytopenia	4	0	4	8	0	8
All	7	2	9	27	12	39

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate transferase; ALP, alkaline phosphatase; GGT, gamma-glutamyl transferase.

Inoltre, il 75,6% dei partecipanti ha riportato eventi avversi locali, con dolore in un caso di Grado 3. E l'85,4% eventi avversi sistemici (in un soggetto, dunque nel 3,4% dei casi, di Grado 3) come brividi, dolore muscolare, articolare, importante affaticamento, cefalea in quasi due terzi dei casi dopo ogni dose, e vomito nel 5-6% dei casi dopo ogni dose. E – si ripete – si trattava di adulti sani.

si richiede un urgente accesso agli Atti Amministrativi e alla Documentazione Scientifica (Row data) con contemporanea richiesta di Sospensione Cautelare dell'Immissione in Commercio del Farmaco Kostaive® (Zapomeran)

Tale richiesta di sospensione, basata sulle prove documentate di cui sopra e ai sensi dell'Art. 21-quinquies della Legge 241/90 (Revoca del provvedimento) è motivata dall'elevato potenziale di rischio del farmaco come dettagliato nella presente istanza e favorita dalla assenza di un immediato rischio per la salute pubblica dovuto ad una ipotetica epidemia di Sars-CoV-2.

Riteniamo quindi indispensabile un riesame approfondito della documentazione scientifica relativa a indagini precliniche e ai trial clinici prima che il farmaco sia ampiamente disponibile.

Richiediamo di ricevere tutta la documentazione dettagliata al seguente indirizzo email: presidente@assis.it segreteria@assis.it / PEC: Gruppoassis@pec.it

Si riportano di seguito le tabelle di calcolo di RRR, ARR, NNT tratte dai dati riportati nello studio di riferimento ARCT-154-01:

Fonte: Nhân Thị Hồ - Safety, immunogenicity and efficacy of the self-amplifying RNA ARCT-154 COVID-19 vaccine: pooled phase 1, 2, 3a and 3b randomized, controlled trials

malattia				malattia severa			
	vaccino	tot	placebo		vaccino	tot	placebo
inclusi	7787	15510	7723	inclusi	7787	15510	7723
covid	200	640	440	malattia severa	2	43	41
EER	2,57%	CER	5,70%	EER	0,03%	CER	0,53%
RRR		55%		RRR		95%	
ARR		3,1%		ARR		0,51%	
NNT		32		NNT		198	
patients at risk				Decessi			
	vaccino	tot	placebo		vaccino	tot	placebo
inclusi	2719	5409	2690	inclusi	7787	15510	7723
a rischio	53	201	148	decessi	1	10	9
EER	1,95%	CER	5,50%	EER	0,01%	CER	0,12%
RRR		65%		RRR		89%	
ARR		3,55%		ARR		0,10%	
NNT		28		NNT		964	

Legenda	
EER	Experimental Event Rate
CER	Control Event Rate
RRR	Rischio Relativo: (CER -EER) /CER
ARR	Rischio Assoluto: CER - EER
NNT	Number needed to treat: 1/ARR

Sollecito di Sospensione Cautelare dell'Immissione in Commercio

Considerando l'urgente necessità di tutela della salute pubblica evidenziata e in attesa della ricezione della documentazione richiesta e della sua approfondita valutazione, l'AsSIS sollecita con la massima

urgenza l'EMA e l'AIFA a valutare la possibilità di sospendere cautelativamente l'immissione in commercio del farmaco Kostaive® (Zapomeran).

Tale richiesta di sospensione del farmaco Kostaive® (Zapomeran), basata sulle preoccupazioni di cui sopra e ai sensi dell'Art. 21-quinquies della Legge 241/90 (Revoca del provvedimento) e CE n.726/2004, è motivata dall'elevato potenziale di rischio biologico di diffusione del farmaco attraverso nanovescicole contenenti RNA autoreplicante, come dettagliato nella presente istanza. Riteniamo fondamentale che l'esame della documentazione scientifica e dei trial clinici specifici per questo pericolo avvenga prima che il farmaco sia ampiamente disponibile, in linea con il principio di precauzione e per evitare conseguenze irreversibili sulla salute dei cittadini italiani e europei. La negligenza in questo campo può costare molto cara alla salute dei cittadini.

Richiediamo di ricevere tutta la documentazione dettagliata al seguente indirizzo email:

PEC: Gruppoassis@pec.it **Email: presidente@assis.it** segreteria@assis.it

Pisa, 05.06.2025

Firma

Dott. Alberto Donzelli

Dott. Eugenio Serravalle

Dott. Franco Stocco

Dott.ssa Laura Teodori

in collaborazione con Dott. Maurizio Federico

Allegato 4:

APPROFONDIMENTO SUL DIRITTO ALLA SALUTE E SULLE NORME IN FATTO DI BIOETICA IN AMBITO INTERNAZIONALE

Per comprendere appieno la nascita della Bioetica come disciplina è necessario comprendere le ragioni che sono state alla base del suo sviluppo.

Norme etiche per la tutela della sperimentazione clinica sull'uomo furono già affrontate durante il processo di Norimberga nel 1946, al termine del quale venne elaborato il Codice di Norimberga, che rappresentò il primo strumento giuridico internazionale di regolamentazione sulla sperimentazione umana. Nel codice si stabilì che la persona sottoposta a ricerca clinica deve essere informata sulle modalità, gli scopi e i rischi prevedibili e deve esprimere in maniera esplicita il proprio consenso.

Allo stesso tempo ci fu un grande risveglio nei riguardi delle calamità naturali causate dall'appetito umano verso il progresso economico e il dominio della natura. Tutto ciò pose un'incredibile serie di problemi morali, difficili e apparentemente nuovi. Fu un periodo che mise sotto gli occhi dell'umanità le enormi possibilità che le scienze naturali offrono in materia di lotta alle malattie e alla morte, insieme ad una serie di radicali cambiamenti negli stili di vita. La medicina è stata trasformata da una disciplina diagnostica e palliativa in un potente agente in grado di curare le malattie ed effettivamente prevenire la morte. **La "salute" umana rientra sempre di più nella definizione dell'OMS del 1974 con la sua enfasi sulla salute come "stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non solo la pura assenza di malattie o infermità"**. L'avvento della Bioetica può essere visto come la principale risposta sociale a questi importanti cambiamenti.

Secondo Potter, tuttavia, il progresso tecnico-scientifico è ambivalente poiché da una parte esso contiene la possibilità di miglioramento delle condizioni di vita ma anche di autodistruzione dello stesso genere umano. Così come sono molteplici i settori di cui si occupa la biologia, così lo sono i motivi di allarme, con la creazione di due tematiche fondamentali per la Bioetica: l'applicazione delle conoscenze biologiche in ambito bellico e la ricerca nel campo agro-alimentare.

Dal 1945 sono stati adottati da differenti organizzazioni vari codici per una appropriata e responsabile conduzione degli esperimenti sull'uomo nella ricerca medica.

Il Codice di Norimberga (1946):
L'evento traumatico che determinò una svolta nell'etica medica fu la scoperta dei crimini commessi dai medici nei campi di concentramento nazisti. Questi medici giustificavano la loro condotta immorale richiamandosi al dovere del medico di ubbidire, come gli altri cittadini, alle leggi dello Stato e al principio utilitaristico secondo il quale, durante un conflitto, la ricerca deve anteporre gli interessi della società a quelli del singolo. Nel corso del dibattimento processuale contro i medici nazisti emerse che anche al di fuori della Germania erano state condotte sperimentazioni su soggetti umani, contrari a un'etica rispettosa dei diritti fondamentali della persona. Ciò indusse il tribunale di Norimberga, chiamato a giudicare i crimini del nazismo, a includere nella sentenza un decalogo etico per ogni ricerca clinica su soggetti umani. Vennero dunque abbandonati i propositi ippocratici della cura individuale del malato per assecondare gli "interessi superiori" della nuova scienza.

La sentenza del tribunale per i crimini di guerra di Norimberga ha stabilito 10 norme alle quali i medici devono conformarsi quando effettuano esperimenti su soggetti umani in un nuovo codice che è ora accettato in tutto il mondo. Questa sentenza ha stabilito un nuovo standard di comportamento medico etico per l'era dei diritti

umani del secondo dopoguerra. Tra gli altri requisiti, questo documento enuncia il requisito del consenso informato volontario del soggetto umano. Il principio del consenso volontario informato tutela il diritto dell'individuo di controllare il proprio corpo. Questo codice riconosce anche che il rischio deve essere soppesato rispetto al beneficio atteso e che il dolore e la sofferenza inutili devono essere evitati. Questo codice riconosce che i medici dovrebbero evitare le azioni che danneggiano i pazienti umani. I principi stabiliti da questo codice per la pratica medica ora sono stati estesi nei codici generali di etica medica.

Il Codice di Norimberga (1947)

Esperimenti medici ammissibili

Il grande peso delle prove davanti a noi per effettuare che alcuni tipi di esperimenti medici su esseri umani, se tenuti entro limiti ragionevolmente ben definiti, conformi all'etica della professione medica in generale. I protagonisti della pratica della sperimentazione umana giustificano le loro opinioni sulla base del fatto che tali esperimenti producono risultati per il bene della società che sono improcurabili con altri metodi o mezzi di studio. Tutti concordano, tuttavia, che alcuni principi fondamentali devono essere osservati per soddisfare concetti morali, etici e giuridici:

1. *Il consenso volontario del soggetto umano è assolutamente essenziale. Ciò significa che la persona interessata dovrebbe avere la capacità giuridica di dare il consenso; dovrebbe essere situata in modo da poter esercitare il libero potere di scelta, senza l'intervento di alcun elemento di forza, frode, inganno, costrizione, o altra ulteriore forma di costrizione o coercizione; e dovrebbe avere sufficiente conoscenza e comprensione degli elementi della materia in questione da consentirgli di prendere una decisione consapevole e informata. Quest'ultimo elemento richiede che prima dell'accettazione di una decisione affermativa da parte del soggetto sperimentale gli venga fatta conoscere la natura, la durata e lo scopo dell'esperimento; il metodo e i mezzi con cui deve essere condotto; tutti gli inconvenienti e i rischi ragionevolmente prevedibili e gli effetti sulla sua salute o sulla sua persona che possono eventualmente derivare dalla sua partecipazione all'esperimento. Il dovere e la responsabilità di accertare la qualità del consenso ricade su ogni individuo che inizia, dirige, o si impegna nell'esperimento. È un dovere personale e una responsabilità che non può essere delegata impunemente a un altro.*
2. *L'esperimento dovrebbe essere tale da produrre risultati fruttuosi per il bene della società, non curabili con altri metodi o mezzi di studio, e non casuali e di natura inutile.*
3. *L'esperimento dovrebbe essere concepito e basato sui risultati della sperimentazione sugli animali e sulla conoscenza della storia naturale della malattia o di altri problemi oggetto di studio in modo che i risultati previsti giustifichino l'esecuzione dell'esperimento.*
4. *L'esperimento deve essere condotto in modo da evitare ogni inutile sofferenza e lesione fisica e mentale.*
5. *Non deve essere condotto alcun esperimento in cui vi sia una ragione a priori per ritenere che si verificherà la morte o una lesione invalidante; tranne, forse, in quegli esperimenti in cui i medici sperimentali servono anche come soggetti.*
6. *Il grado di rischio da correre non dovrebbe mai superare quello determinato dall'importanza umanitaria del problema da risolvere con l'esperimento.*
7. *È opportuno predisporre i preparativi adeguati e prevedere strutture adeguate per proteggere il soggetto sperimentale da possibilità anche remote di lesioni, invalidità o morte.*
8. *L'esperimento dovrebbe essere condotto solo da persone scientificamente qualificate. Il più alto grado di abilità e cura dovrebbe essere richiesto attraverso tutte le fasi dell'esperimento di coloro che conducono o si impegnano nell'esperimento.*
9. *Nel corso dell'esperimento il soggetto umano dovrebbe essere libero di porre fine all'esperimento se ha raggiunto lo stato fisico o mentale in cui la continuazione dell'esperimento gli sembra impossibile.*
10. *Nel corso dell'esperimento, lo scienziato responsabile deve essere preparato a terminare l'esperimento in qualsiasi momento, se ha motivo di credere, nell'esercizio della buona fede, alla competenza superiore e al giudizio attento che gli è richiesto, che una continuazione dell'esperimento può provocare lesioni, disabilità o morte per il soggetto sperimentale.*

Dichiarazione di Ginevra (1948)

La Dichiarazione di Ginevra fu adottata dall'Assemblea della World Medical Association (WMA) a Ginevra nel 1948, ed emendata nel 1968, 1984, 1994, 2005, 2006 e 2017. È una dichiarazione di medici dedicata ad un'umanizzazione della medicina, una dichiarazione particolarmente importante dopo i crimini medici che erano stati commessi dal nazifascismo in Germania. Venne emendata al fine di contrastare il carattere autoritario del Codice di Norimberga (CDN). Anche gli stessi fautori del Codice non poterono non apprezzare il carattere universale dei principi stabiliti in seguito al processo, che al contrario era rimasto strettamente legato alle atrocità naziste, limitato anche dal suo carattere prettamente legalistico. I principi da esso enunciati erano considerati troppo "assoluti" per essere passibili di applicazione nell'ambito della moderna attività di ricerca.

Convenzione di Norimberga (1948)

Adottata dalla 2a Assemblea Generale dell'Associazione Medica Mondiale, Ginevra, Svizzera, settembre 1948
e modificato dalla 22a Assemblea Medica Mondiale, Sydney, Australia, agosto 1968
e la 35a Assemblea Medica Mondiale, Venezia, Italia, ottobre 1983
e la 46a Assemblea Generale dell'AMM, Stoccolma, Svezia, settembre 1994
e rivisto editorialmente dalla 170a sessione del Consiglio AMM, Divonne-les-Bains, Francia, maggio 2005
e la 173a sessione del Consiglio dell'AMM, Divonne-les-Bains, Francia, maggio 2006
e modificato dalla 68a Assemblea Generale dell'AMM, Chicago, Stati Uniti, ottobre 2017

Il giuramento del medico

IN QUALITÀ DI MEMBRO DELLA PROFESSIONE MEDICA:
MI IMPEGNO SOLENNEMENTE a dedicare la mia vita al servizio dell'umanità;
La salute e il benessere del mio paziente sarà la mia prima considerazione;
RISPETTERÒ l'autonomia e la dignità del mio paziente;
MANTERRÒ il massimo rispetto per la vita umana;
NON PERMETTERÒ a considerazioni di età, malattia o disabilità, credo, origine etnica, sesso, nazionalità, appartenenza politica, razza, orientamento sessuale, posizione sociale o qualsiasi altro fattore di intervenire tra il mio dovere e il mio paziente;
RISPETTERÒ i segreti che mi sono confidati, anche dopo la morte del paziente;
ESERCITERÒ la mia professione con coscienza e dignità e in conformità con la buona pratica medica;
PROMUOVERÒ l'onore e le nobili tradizioni della professione medica;
DARÒ ai miei insegnanti, colleghi e studenti il rispetto e la gratitudine che è loro dovuta;
CONDIVIDERÒ le mie conoscenze mediche a beneficio del paziente e l'avanzamento della sanità;
MI OCCUPERÒ DELLA MIA salute, del mio benessere e delle mie capacità al fine di fornire cure di altissimo livello;
NON USERÒ le mie conoscenze mediche per violare i diritti umani e le libertà civili, anche sotto minaccia;
FACCIO QUESTE PROMESSE solennemente, liberamente e sul mio onore.

La Dichiarazione di Helsinki (1964-2013):

Due linee di normative si svilupparono, quindi, come seguito della stesura del CDN: la dottrina dei "diritti dell'uomo", culminata nella Dichiarazione Universale dei diritti dell'uomo del 1948, e l'approvazione via via aggiornata di linee-guida specifiche per l'etica della sperimentazione, emanate da organismi internazionali, come la WMA cui si deve la famosa Dichiarazione di Helsinki, emanata nel 1964 e successivamente rivista più volte (l'ultima nell'ottobre del 2013).

La Dichiarazione di Helsinki fu sviluppata dalla WMA come un insieme di principi etici riguardanti tutta la comunità medica per ciò che concerne la sperimentazione umana. È quindi considerata la pietra miliare

dell'etica della ricerca umana, sebbene non possegga strumenti di impegno legale nella legislatura internazionale. Fornisce linee guida sia a livello teorico che pratico. Prima del codice di Norimberga promulgato nel 1947 non esisteva alcun codice che regolasse gli aspetti etici della ricerca umana. La Dichiarazione sviluppò i primi dieci principi indicati nel Codice di Norimberga, e li riportò nella Dichiarazione di Ginevra dell'Associazione Medica Mondiale (1948), una dichiarazione di doveri etici per i medici. La Dichiarazione riflette i cambiamenti nella pratica medica dal termine sperimentazione umana, usato nel codice di Norimberga. Nell'ultima revisione della Dichiarazione di Helsinki viene inoltre ribadita e sostenuta la necessità di registrare tutti gli studi clinici in corso in un database pubblico a cui possano accedere sia medici e ricercatori ma anche gli stessi pazienti, per evitare di ripetere ricerche e aiutare medici e pazienti ad avere un quadro più ampio sugli studi in corso, in base a cui prendere determinate decisioni. Nel documento viene anche affrontata la necessità di pubblicare i risultati di questi studi, anche se negativi, ma viene fatto in maniera generica non garantendo di fatto, la possibilità di avere accesso ai dati originali degli studi clinici controllati, ed impedendo a tutti i soggetti coinvolti nella ricerca medica di essere informati circa gli esiti e i risultati dello studio.

La convenzione di Oviedo (1997)

La convenzione di Oviedo, ovvero la convenzione sui diritti umani e la biomedicina, costituisce il primo trattato internazionale riguardante la Bioetica, e rappresenta una pietra miliare per lo sviluppo di regolamenti internazionali volti a orientare eticamente le politiche della ricerca di base e applicativa in ambito biomedico, e a proteggere i diritti dell'uomo dalle potenziali minacce sollevate dagli avanzamenti biotecnologici. Venne promossa dal Consiglio d'Europa, la stessa organizzazione responsabile dell'elaborazione della Convenzione Europea dei Diritti dell'Uomo (CEDU) nel 1950, che già prevedeva alcuni principi basati sul rispetto dei diritti umani. Nel 1985 venne istituito un Comitato Ad Hoc di Esperti di Bioetica (CAHBI) che aveva, tra le varie funzioni, quella di pronunciarsi in merito alle questioni derivanti dal rapido avanzamento delle scienze biomediche. Nel Giugno del 1996 venne redatta la stesura finale e sottoposta anch'essa ad approvazione dell'Assemblea Parlamentare: la Convenzione era pronta e il 4 aprile 1997 fu aperta alla firma ad Oviedo, in Spagna. La Convenzione di Oviedo è composta da 14 capitoli. L'aspetto significativo della Convezione si trova nel fatto che, a differenza di altri strumenti internazionali relativi alla Bioetica come la Dichiarazione Universale sul Genoma Umano ad opera dell'UNESCO, focalizzati meramente sulla genetica, la Convenzione di Oviedo comprende l'intero ambito della Bioetica: passando dai diritti umani, che a temi più specifici.

Convenzione di Oviedo
di esseri umani, sottoscritto a Parigi il 12 gennaio 1998; (b) un protocollo relativo al trapianto di organi e L'Italia ha recepito la Convenzione attraverso la legge del 28 marzo 2001 n. 145, ma non ha ancora predisposto gli strumenti per adattare l'ordinamento giuridico italiano ai principî e alle norme della Convenzione e dei Protocolli. La Convenzione è strutturata in 14 capitoli, per un totale di 38 articoli, preceduti da un preambolo che riporta i motivi ispiratori della Convenzione; tra questi ha particolare rilievo il concetto che un uso improprio della biologia e della medicina può minacciare la dignità e i diritti dell'uomo. Alcuni articoli, che riguardano essenzialmente il divieto di manipolazione genetica dell'uomo, la discriminazione su basi genetiche e l'uso di embrioni umani per la ricerca, non sono passibili di restrizioni e assumono quindi carattere di veri e propri principî incondizionati.

Il Codice di Norimberga, la Dichiarazione di Helsinki - come affermato precedentemente - manifestavano sia la volontà, ma anche la necessità, all'interno del mondo scientifico di andare a regolamentare la ricerca e la sperimentazione clinica sull'essere umano. Ma come si poteva rendere uniforme le norme tecniche e procedurali in un campo così vasto? Nel 1989 iniziò il processo di armonizzazione delle normative ad opera di

Europa, Giappone e Stati Uniti, fino alla creazione nel 1990 dell'International Council of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Da questo evento scaturì dunque l'adozione delle **Good Clinical Practice/Buona Pratica Clinica (GCP)**. La GCP è uno standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgano soggetti umani. L'aderenza a questi standard di GCP garantisce pubblicamente non solo la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano allo studio, in conformità con i princìpi stabiliti dalla Dichiarazione di Helsinki, ma anche l'attendibilità dei dati relativi allo studio clinico. In Italia il recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali si è avuto per la prima volta grazie al Decreto Ministeriale 15 luglio 1997. La composizione dei Comitati Etici deve garantire le qualifiche e l'esperienza necessarie a valutare gli aspetti etici, scientifici e metodologici degli studi proposti. I componenti dei comitati etici debbono avere una documentata conoscenza e/o esperienza nelle sperimentazioni cliniche dei medicinali e nelle altre materie di competenza del comitato etico. L'indipendenza del Comitato Etico viene garantita da vari fattori: mancanza di subordinazione gerarchica del Comitato Etico nei confronti della struttura ove esso opera, presenza di personale non dipendente dalla struttura ove opera, estraneità e dalla mancanza di conflitti di interesse dei votanti rispetto alla sperimentazione proposta (i componenti del Comitato Etico devono firmare annualmente una dichiarazione che li obbliga a non pronunciarsi per quelle sperimentazioni per le quali possa sussistere un conflitto di interessi di tipo diretto o indiretto, tra cui il coinvolgimento nella progettazione, nella conduzione o nella direzione della sperimentazione), rapporti di dipendenza con lo sperimentatore, rapporti di consulenza con l'azienda che produce il farmaco, mancanza di cointeressenze di tipo economico tra i membri del Comitato e le aziende del settore farmaceutico.

L'evoluzione delle regole della sperimentazione fino ad oggi: Il nuovo regolamento europeo sulla sperimentazione clinica 536/2014

Se da una parte la Direttiva 2001/20/CE ha introdotto miglioramenti in tema di sicurezza e di validità etica delle sperimentazioni cliniche all'interno dell'Unione Europea (UE), dall'altra non ha facilitato la conduzione delle sperimentazioni cliniche in Europa, avendo ripercussioni dirette sia sulla fattibilità che sui costi legati alla conduzione delle sperimentazioni. In questo contesto è nato il nuovo **Regolamento Europeo n. 536/2014 in tema di sperimentazione clinica di medicinali per uso umano**, destinato ad abrogare la direttiva 2001/20/CE. L'intento è quello di creare un ambiente favorevole alla conduzione di studi clinici nell'UE e di centralizzare, uniformare e semplificare le procedure per l'autorizzazione degli studi clinici da parte di tutti gli Stati Membri, riducendo il relativo carico burocratico, nonché i costi connessi. **Il principio generale, sancito nell'art. 3 del Regolamento, stabilisce che una sperimentazione clinica possa essere condotta esclusivamente se i diritti, la sicurezza, la dignità e il benessere dei soggetti sono tutelati e se essa è progettata per generare dati affidabili e robusti**. Al fine di migliorare la trasparenza dei dati derivanti dagli studi clinici si prevede che siano pubblicati in una banca dati europea accessibile al pubblico dei riassunti dettagliati, comprese le relazioni finali, una volta che sia stata presa una decisione in merito all'immissione in commercio di un farmaco o che la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio venga ritirata.

IL DIRITTO ALLA SALUTE NELLA CONVENZIONE EUROPEA DEI DIRITTI DELL'UOMO

La Convenzione Europea dei Diritti dell'Uomo (CEDU) è aperta anche alla tutela di nuovi diritti strutturabili per analogia. Sicché, ad esempio, l'Articolo 32 della Costituzione italiana diviene analogicamente parte integrante della CEDU.

Massaro (2015) ha rimarcato che, finalmente, dopo una trentina d'anni di dubbi ermeneutici, "il diritto alla salute è stato ricondotto [per analogia] nell'alveo dei diritti garantiti quale corollario del diritto alla vita

(Articolo 2 CEDU), del divieto di pene e trattamenti inumani o degradanti (Articolo 3 CEDU) e del diritto al rispetto della vita privata e familiare e del domicilio (Articolo 8 CEDU)".

Pure Ranalli (2013) plaude a siffatta estensione precettiva basata sugli Articoli 2, 3 e 8 CEDU. In effetti, la sussunzione del diritto alla salute entro l'Articolo 2 CEDU è salutata con favore anche da Corte EDU, 12 luglio 1978, Associazione dei genitori vs. Regno Unito, in tanto in quanto "[dall'Articolo 2 CEDU] bisogna ricavare un duplice obbligo: negativo, nel senso che gli Stati non devono causare la morte dei singoli, [ma anche] positivo, nel senso che essi sono altresì tenuti ad assumere misure adeguate ad assicurare la protezione della vita [dunque del benessere sanitario]".

Sulla stessa linea, si pone Corte EDU, Grande Camera, 17 gennaio 2002, Calvelli & Ciglio vs. Italia, in cui si impone allo Stato condannato "l'adozione [ex Articolo 2 CEDU] di una regolamentazione che imponga alle strutture sanitarie di predisporre misure e procedure idonee ad assicurare la protezione della vita dei pazienti".

La tutela indiretta del diritto alla salute nella CEDU

Altre volte, il diritto alla salute, nella CEDU, è stato tutelato nel nome **dell'Articolo 8 CEDU, attinente, come recita la rubrica, al diritto al rispetto alla vita privata e familiare**. Ovverosia, nel contesto del leading case che ha visto protagonista l'Enichem di Manfredonia, in Italia, Corte EDU, Grande Camera, 19 febbraio 1998, Guerra et al. vs. Italia ha affermato che "un grave inquinamento ambientale ha inciso sul benessere degli individui, privandoli del godimento del loro domicilio, in modo [ex Articolo 8 CEDU] da danneggiare la loro vita privata e familiare".

Come si può notare, di nuovo la tematica del diritto alla salute, ex Articolo 32 Costituzione, è sussunta nel campo precettivo indiretto, ancorché pertinente, dell'Articolo 8 CEDU.

Molte altre volte, il diritto alla salute ha rinvenuto protezione **grazie all'estensione analogica dell'Articolo 2 CEDU, riguardante il diritto alla vita**. Oppure ancora, sempre con afferenza ai disagi abitativi cagionati da inquinamento, Corte EDU, 9 giugno 1998, McGinley & Egan vs. Regno Unito, sempre nel contesto dell'Articolo 8 CEDU, ha sottolineato che **"laddove un Governo intraprenda attività rischiose, quali quelle in discussione nel presente caso** [si trattava di test nucleari] **che possono avere effetti dannosi nascosti per la salute di quanti siano coinvolti in tali attività, il rispetto per la vita privata e familiare di cui all'Articolo 8 CEDU richiede che sia predisposta una procedura effettiva ed accessibile, che consenta a quelle persone di reperire ogni informazione rilevante ed appropriata"**.

Anche in Dottrina, Esposito (2008) precisa che, **ex Articoli 2 e 8 CEDU, esiste, in caso di grave inquinamento non ostacolato dalla PA, "un diritto [alla salute, e] a ricevere un'adeguata consulenza medica"**.

Entro tale ottica ostativa alla precarietà abitativa in luoghi dolosamente o colposamente inquinati, si pronuncia pure Corte EDU, 9 giugno 1998, LCB vs. Regno Unito.

Si nota, quindi, in Corte EDU, 9 giugno 1998, LCB vs. Regno Unito, che **il diritto alla salute, pur non essendo espressamente tutelato nella CEDU, rinviene egualmente protezione grazie all'estensione precettiva analogica dell'Articolo 2 CEDU (diritto alla vita) e dell'Articolo 8 CEDU (diritto al rispetto della vita privata e familiare).**

In effetti, la CEDU, a differenza della Costituzione italiana, non possiede un elenco catalogico e ben espresso dei diritti sociali fondamentali del cittadino e del domiciliato.

A tal proposito, Paliero (1985) osserva che "sebbene la Costituzione [italiana] non contenga una clausola generale sullo Stato [democratico-]sociale [dunque interventista **e non liberale**] […] in essa è tuttavia rinvenibile un'ampia gamma di disposizioni concernenti la materia tradizionale dei diritti sociali: Articolo 4 (diritto al lavoro), Articolo 32 (diritto alla salute), Articolo 34 (diritto all' istruzione), Articolo 36 (diritto ad una retribuzione sufficiente ed equa), Articolo 37 (diritto alla parità di trattamento), Articolo 38 (diritto all'assistenza ed alla previdenza), Articolo 39 (libertà sindacale) ed Articolo 40 (diritto di sciopero)".

Ecco il valore salvifico dell'analogia, che amplia la precettività della CEDU e ne sana la lacuna con afferenza alla protezione del diritto alla salute.

FONTI:

Atti della Accademia Lancisiana Anno Accademico 2018-2019 Vol. LXIII, N. 1 Gennaio-Marzo 2019 I: 50-65

Simposio 11 dicembre 2018 "Ruolo e funzione dei Comitati Etici, alla luce della nuova Normativa Europea"

Moderatore: Paola Grammatico "Dalle origini al Nuovo Regolamento Europeo per le Sperimentazioni Cliniche" G. Spera, R. Poscia - chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http://www.attidellaaccademialancisiana.it/uploads/allegati_articolo/POSCIA%20SPERA%2012019.pdf

The Nuremberg Code (1947) – Il Codice di Norimberga : chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://media.tghn.org/medialibrary/2011/04/BMJ_No_7070_Volume_313_The_Nuremberg_Code.pdf

Dichiarazione di Ginevra (1948) : https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-geneva/

Dichiarazione di Helsinki (1964) : chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000059.pdf

Convenzione di Oviedo (1997) : chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://rm.coe.int/168007d003

Riflessioni in tema di diritto alla salute di Andrea Baiguera Altieri 07 Aprile 2022 - https://www.filodiritto.com/riflessioni-tema-di-diritto-alla-salute

Baldassarre, voce Diritti sociali, in Enciclopedia giuridica, Volume XI, Treccani, Roma, 1989

Benvenuti, voce Diritti sociali, in Dig. Disc. Pubbl., Agg. V, Torino, 2012

Corso, La protezione costituzionale dei diritti sociali, in Convenzioni sui diritti umani e Corti nazionali, a cura di Di Blase, Roma Tre Press, Roma, 2014

Esposito, Il diritto penale flessibile. Quando i diritti umani incontrano i sistemi penali, Giappichelli,

Torino, 2008

Guazzarotti, Giurisprudenza CEDU e giurisprudenza costituzionale sui diritti sociali a confronto, www.gruppodipisa.it , n. 2, Maggio 2012

Massaro, Europeizzazione del diritto penale e razionalizzazione del sistema sanzionatorio: il superamento dei "doppi binari" nazionali nel segno sostanzialistico-funzionale della "materia penale", in Penalecontemporaneo.it, 15 luglio 2015

Paliero, Materia penale e illecito amministrativo secondo la Corte europea dei Diritti dell'Uomo: una questione classica a una svolta radicale, in Rivista italiana di procedura penale, 3/1985

Pezzini, La decisione sui diritti sociali, Indagine sulla struttura costituzionale dei diritti sociali, Giuffrè, Milano, 2001

Ranalli, Nuovi interventi della Corte europea dei diritti dell'uomo in materia di trattamento carcerario, in Rass. Penit. Crim., 2/2013

Romeo, Civil rights v. social rights nella giurisprudenza della Corte europea dei diritti dell'uomo: C'è un giudice a Strasburgo per i diritti sociali, in Lo strumento costituzionale dell'ordine pubblico europeo, a cura di Mezzetti & Morrone, Giappichelli, Torino, 2011

Allegato 5:

APPROFONDIMENTO SUI DIRITTI COSTITUZIONALI

COSTITUZIONE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Art. 32.

La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti.

Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana.

IL DIRITTO ALLA SALUTE, SOPRA A OGNI COSA

Sino a che punto il settore privato può spingersi nella soddisfazione del proprio interesse a fronte del contrapposto interesse alla tutela della salute della collettività e dei singoli che la compongono? Uno dei due interessi prevale – deve prevalere – sull'altro, ed è quello alla tutela della salute.

Nel bilanciamento tra il diritto costituzionale alla salute (art. 32 Cost.) e la libertà d'iniziativa economica privata (art. 41 Cost.) qual è il valore costituzionale destinato a prevalere?

Il punto critico è il seguente: posto che il privato che opera in un ambito tale da incidere sulla salute pubblica (quale é il caso dei gestori di telefonia) esso è un attore economico interessato, come tutti gli operatori economici, alla massimizzazione del proprio profitto, **sino a che punto egli può spingersi nella soddisfazione del proprio interesse a fronte del contrapposto interesse alla tutela della salute della collettività e dei singoli che la compongono?**

Si sottolinea che i servizi di telefonia mobile non si configurano come servizi essenziali.

Uno dei due interessi prevale – deve prevalere – sull'altro, ed è quello alla tutela della salute.

A motivazione di tale risposta, si può partire da una notazione di carattere testuale: il diritto alla salute è l'unico diritto che la Costituzione definisce espressamente «fondamentale».

Come si legge all'articolo 32, comma 1, della Costituzione: «la Repubblica tutela la salute come *fondamentale* diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti». La dottrina giuridica tende a spiegare questa peculiarità del diritto alla salute con il suo essere il presupposto logico di tutti gli altri diritti costituzionali: «fondamentale» va, dunque, inteso in senso anzitutto letterale, come «posto a fondamento». **La salute, in questa prospettiva, è un bene che viene considerato complementare alla vita stessa:** la vita si prolunga nella salute e la salute sostiene la vita. E la vita – che non a caso nella Costituzione è protetta anche dal divieto di pena di morte (art. 27, co. 4, Cost.) e dal divieto di tortura (art. 13, co. 4, Cost.) – è la base su cui, inevitabilmente, poggiano tutti gli altri diritti: se, e solo se, c'è vita, allora possono poi esserci – nel senso che possono essere effettivamente goduti – tutti gli altri diritti costituzionali.

Diversamente dal diritto alla salute, la libertà d'iniziativa economica privata non solo è invece priva di qualificazione rafforzata da parte della Carta fondamentale, ma è, al contrario, proclamata in forma già limitata nella sua stessa formulazione costituzionale. Dopo aver infatti affermato al comma 1 dell'articolo 41

che «l'iniziativa economica privata è libera», i due commi seguenti del medesimo articolo individuano una serie di limitazioni e condizionamenti espliciti al suo esercizio, sancendo che essa «non può svolgersi in contrasto con l'utilità sociale o in modo da recare danno alla salute, all'ambiente, alla sicurezza, alla libertà, alla dignità umana» (comma 2) e affidando alla legge il compito di «determina[re] i programmi e i controlli opportuni perché l'attività economica pubblica e privata possa essere indirizzata e coordinata a fini sociali e ambientali» (comma 3).

Quel che, dunque, emerge dal complessivo dettato costituzionale sull'iniziativa economica privata è che essa è, sì, libera, ma solamente nel suo momento iniziale. Vale a dire, che l'imprenditore è libero di decidere se avviare o meno la propria attività, ma, una volta compiuta la scelta iniziale, il campo d'azione della sua attività subito si restringe, in virtù dell'operare di vincoli che lo condizionano tanto nella fisiologia, quanto nella patologia delle sue scelte imprenditoriali. Quanto ai primi – vincoli fisiologici – egli è tenuto a sottostare ai programmi e ai controlli stabiliti dalla legge affinché la sua attività d'impresa sia coordinata con le altre attività d'impresa private e pubbliche, di modo che siano tutte indirizzate al perseguimento di fini aventi carattere sociale e ambientale: dunque, **l'obiettivo del conseguimento del massimo profitto teoricamente possibile è in radice escluso dallo stesso dettato costituzionale**. Quanto ai secondi – vincoli patologici – l'imprenditore vede circoscritto il proprio raggio d'azione in modo che gli siano inibite tutte le scelte e i comportamenti che potrebbero recare danno a valori costituzionalmente prevalenti, quali – testualmente – l'utilità sociale, la sicurezza, la libertà, la dignità umana e, a partire dalla riforma costituzionale entrata in vigore nel 2022, l'ambiente e la salute (concetti tra loro indissolubilmente legati, data l'influenza decisiva del primo sulla seconda).

La conclusione è evidente: diritto alla salute e libertà d'iniziativa economica privata non sono valori costituzionalmente collocati sullo stesso piano. Il primo prevale sul secondo perché è espressamente configurato come «fondamentale», ma non solo, bensì anche perché è posto dalla Costituzione stessa quale limite esplicito al secondo.

È la Costituzione per prima, in altre parole, a operare tra diritto alla salute e iniziativa economica privata un bilanciamento ineguale, assicurando all'articolo 32 prevalenza sull'articolo 41. L'uno è un diritto pieno e, anzi, rafforzato; l'altra è una libertà depotenziata e, anzi, circoscritta proprio dal diritto rafforzato. Ne deriva che vanno considerati errati non soltanto i bilanciamenti sfavorevoli al diritto alla salute (come in molti casi avviene oggi), ma anche quelli che equiparano i due "beni" costituzionali in questione, imponendo sacrifici paritari all'uno e all'altro. Essendo proclamata in maniera già in partenza depotenziata, la libertà d'iniziativa economica privata dev'essere (parzialmente) soccombente rispetto al diritto alla salute, che è invece proclamata in forma piena e, addirittura, rafforzata.

Si possono condensare gli esiti di tale riflessione in **quattro caratteristiche considerate costitutive del contenuto essenziale del diritto alla salute**: oltre alla fondamentalità, il non essere finanziariamente condizionato, l'essere di titolarità dell'essere umano in quanto tale, il dover essere assicurato in modo uguale su tutto il territorio nazionale.

Art. 2.

La Repubblica riconosce e garantisce i diritti inviolabili dell'uomo, sia come singolo sia nelle formazioni sociali ove si svolge la sua personalità, e richiede l'adempimento dei doveri inderogabili di solidarietà politica, economica e sociale.

DIRITTI INVIOLABILI DELL'UOMO

La Costituzione riconosce l'esistenza di diritti dell'uomo che non possono essere negati dallo Stato (perché considerati preesistenti allo Stato stesso) e che anzi devono essere protetti, perché consentono a ciascuno di sviluppare pienamente la propria personalità. È da notare che si parla di diritti «*dell'uomo*», non «d*el cittadino*»: anche allo straniero devono essere garantiti i diritti fondamentali.
Inoltre la Carta si mostra consapevole del fatto che l'uomo non è un'isola, ma vive insieme agli altri e con questi intesse varie relazioni, dando vita a gruppi o, nel linguaggio costituzionale, «*formazioni sociali*» intermedie tra il singolo e lo Stato. Esistono quindi sia diritti delle formazioni sociali (per esempio, la libertà sindacale) sia diritti del singolo al loro interno.
Il gruppo maggiore a cui ogni cittadino appartiene è, naturalmente, quello della **Repubblica, intesa come comunità di persone** che non solo vivono nello stesso territorio, ma condividono anche un patrimonio comune di storia, cultura e valori. **È in quest'ottica che si comprendono i «*doveri inderogabili di solidarietà*» che legano gli italiani: come, in una compagnia di amici, se c'è qualcuno in difficoltà gli altri non possono restare indifferenti, così nel gruppo-Italia il benessere di tutti passa attraverso la solidarietà nei confronti di coloro che, in quel momento, sono più in difficoltà.**

IL PRINCIPIO DELLA SOLIDARIETÀ SOCIALE

Un principio fondamentale posto all'inizio della Costituzione e strettamente legato al valore centrale su cui si fonda la persona umana e la sua dignità. Fin dall'inizio i Costituenti ne hanno sottolineato il legame; già nella Prima Sottocommissione il testo dei relatori La Pira e Basso indica il duplice fine del riconoscimento dei diritti "inalienabili e sacri": «assicurare l'autonomia e la dignità della persona» e «promuovere ad un tempo la necessaria solidarietà sociale». Due obiettivi distinti ma strettamente congiunti su cui poggia il sistema costituzionale; soffocando o neutralizzando la solidarietà si incrinano le radici dell'ordinamento intero.
Lo ha chiarito bene la Corte costituzionale nella sent. 75/1992 ribadendo che la solidarietà è un principio posto dalla Costituzione «tra i valori fondanti dell'ordinamento giuridico, tanto da essere solennemente riconosciuto e garantito, insieme ai diritti inviolabili dell'uomo, dall'art. 2 della Carta costituzionale come base della convivenza sociale normativamente prefigurata dal Costituente». Una sentenza che fissa in modo sicuro il valore e la natura del principio: indicando la solidarietà come base della convivenza sociale e precisando che si tratta di una convivenza "normativamente prefigurata dalla Costituzione" la Corte esclude che l'art. 2 abbia valore solo descrittivo o esprima una speranza affidata al sentimento di solidarietà, sottolineandone invece il valore prescrittivo: la disposizione indica un assetto giuridicamente imposto. La convivenza sociale deve essere costruita normativamente sulla base del principio di 'solidarietà'; da questo principio deve prendere forma.
Postulato del principio di solidarietà è che «il retto ordine dell'economia non può essere abbandonato alla libera concorrenza delle forze» da cui «sono derivati tutti gli errori della scienza economica individualistica», ferma nella convinzione che l'autorità pubblica «dovesse lasciare assolutamente libera» l'economia che ha bisogno, invece, di essere regolata. Ma il principio direttivo «non può essere la supremazia economica … una forza cieca e una energia violenta» che ha bisogno essa stessa di essere «vigorosamente e totalmente governata» secondo i principi di giustizia e carità sociali.

Dunque, è necessario che «le istituzioni dei popoli» si ispirino alla giustizia sociale e su questa si «costituisca un ordine giuridico e sociale a cui l'economia tutta si conformi».

Per dare un senso compiuto a tale concetto solidaristico, occorre ricordare il pensiero sociale cristiano, importante per tre ragioni: a) lo ritroviamo nella Costituzione di cui costituisce la base; b) **la solidarietà vi si presenta già come programma vincolante per le istituzioni**; c) si fa chiara la distinzione tra assistenzialismo, fondato sul principio della caritas e politica sociale il cui fondamento è la solidarietà sociale. Sono i due versanti della solidarietà, che comprende sia comportamenti (individuali o collettivi) non dovuti

giuridicamente, ispirati al sentimento di fraternità e solidarietà, sia **comportamenti corrispondenti a doveri giuridicamente imposti, dei singoli e soprattutto delle istituzioni**. **Nella solidarietà della Costituzione rientrano gli uni e gli altri: i comportamenti doverosi dello Stato, di enti pubblici o di individui; i comportamenti non dovuti di persone singole o associate**.

Art. 3.

Tutti i cittadini hanno pari dignità sociale e sono eguali davanti alla legge, senza distinzione di sesso, di razza, di lingua, di religione, di opinioni politiche, di condizioni personali e sociali.

È compito della Repubblica rimuovere gli ostacoli di ordine economico e sociale, che, limitando di fatto la libertà e l'eguaglianza dei cittadini, impediscono il pieno sviluppo della persona umana e l'effettiva partecipazione di tutti i lavoratori all'organizzazione politica, economica e sociale del Paese.

"SOLIDARIETÀ" VA INSIEME A "EGUAGLIANZA" E A "DIGNITÀ" DELLA PERSONA

Solidarietà è una parola che non sta da sola, ma si accompagna ad altre parole da essa indissolubili, senza le quali sarebbe vuota di senso: "eguaglianza" in primo luogo. **Eguaglianza intesa come divieto di discriminazioni, ma anche come divieto di privilegi**.

I Costituenti avevano ben chiaro che non bastasse affermare l'eguaglianza di fronte alla legge. La "parità di trattamento" non scalfisce la situazione di fatto dove i cittadini sono drammaticamente diseguali: di qui il richiamo costante e ripetuto alla solidarietà, alla necessità di eliminare gli ostacoli che impediscono lo sviluppo e «il raggiungimento della piena dignità della persona umana». L'altra parola congiunta è **"dignità", un valore dell'essere umano come tale, di ogni essere umano**. Fragile, esposta a mille rischi, la dignità esige cura e attenzione. Ed esige, soprattutto, dallo Stato prestazioni e risorse per salvaguardarla e farla crescere, accompagnando ogni persona fin dall'inizio della vita, durante la delicata fase della sua formazione, e poi in tutte le fasi successive sino alla morte, il momento in cui la dignità è più che mai a rischio.

La dignità è connotato della "persona", valore condiviso, patrimonio della tradizione cristiana e della cultura laica su cui in Assemblea Costituente trovarono l'accordo forze diverse, distanti fra loro per formazione politica e cultura. **La "persona" implica necessariamente la 'dignità' di ciascuno, in posizione di eguaglianza e pari dignità sociale rispetto agli altri membri della collettività cui è legato da rapporti di solidarietà politica, economica e sociale che comportano corrispondenti doveri**. Sono molti i luoghi in cui la Costituzione ne fa menzione: all'art. 3 richiama la «pari dignità sociale» quando proclama il principio generale di eguaglianza; all'art. 41 pone la «dignità umana» come limite all'iniziativa economica privata; all'art. 32 fissa il «rispetto della persona umana» come limite ai trattamenti sanitari, all'art. 37 assume la vita «dignitosa» come misura per la retribuzione dei lavoratori. È sempre in nome della persona umana e la sua dignità che la Costituzione pone il divieto di pene contrarie «al senso di umanità» (art. 27) e di «ogni violenza fisica e morale» sulle persone sottoposte a restrizioni di libertà (art. 13).

I rischi per la dignità non stanno solo all'interno del carcere, si ripropongono in ogni situazione in cui la persona sia soggetta al potere altrui, in condizione di debolezza. È il caso del malato, della sua libertà

costituzionalmente garantita di scegliere le cure ed eventualmente di rifiutarle, una libertà che addirittura per legge gli si vorrebbe negare. Oppure quando, viceversa, gli vorrebbero negare le cure di cui ha diritto. È il caso dei lavoratori che, ricattati dalla minaccia di licenziamento, subiscono condizioni di lavoro inaccettabili.

Ogni situazione di debolezza cancella la dignità: dalla miseria, alla perdita del lavoro, all'ignoranza.

DIRITTO ALLA SALUTE COME STRUMENTO DI ELEVAZIONE SOCIALE E INTERESSE DELLA COLLETTIVITÀ

Il diritto alla salute è riconosciuto come fondamentale diritto dell'individuo. La salute è una situazione soggettiva che deve essere tutelata contro tutti gli elementi nocivi ambientali o a causa di terzi, che possano in qualche modo ostacolarne il godimento.

La salute è intesa come fondamentale diritto verso lo stato chiamato a predisporre strutture e mezzi idonei, ad attuare programmi di prevenzione, di cura, di riabilitazione e di intervento per perseguire l'equilibrio psicofisico della popolazione. Il diritto alla salute è inteso come "diritto sociale" che realizza nella sanità il principio di eguaglianza fra i cittadini.

L'art. 32 della Costituzione garantisce il diritto di libertà individuale tale che "nessuno può essere obbligato ad un determinato trattamento sanitario se non per disposizioni di legge", legge che "non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana". Nello stesso articolo si sottolinea pure la gratuità delle prestazioni sanitarie a favore degli indigenti.

La tutela della salute è, per l'art. 3 della Costituzione, uno strumento di elevazione della dignità sociale dell'individuo e quindi costituisce interesse della collettività.

La tutela della salute, vista come "rispetto della persona umana", assume un carattere personalistico tanto che il mancato riconoscimento di mezzi di tutela per singoli aspetti specifici di protezione viola il valore costituzionale della persona.

FONTI:

Il diritto alla salute. Sopra tutto. - Francesco Pallante - https://www.saluteinternazionale.info/2023/09/il-diritto-alla-salute-sopra-tutto/

Fondazione Roberto Franceschi onlus - La Costituzione commentata: Una lettura guidata della Carta costituzionale / Articolo 2 della Costituzione italiana: il commento - https://www.fondfranceschi.it/costituzione/articolo-2-della-costituzione-italiana-il-commento/

Costituzionalismo.it – "Solidarietà: un progetto politico – Lorenza Carlassare - Professore emerito di Diritto costituzionale Università degli Studi di Padova - chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.costituzionalismo.it/download/Costituzionalismo_201601_559.pdf

A.C., Prima Sottocommissione, Sedute del 9, 10, 11 settembre 1946

On. G. LOMBARDI, in A.C. Prima Sottocommisione, seduta dell'11/9/1946

S. RODOTÀ, La dignità della persona, Padova, Scuola di cultura costituzionale, 14 gennaio 2011 in www. unipd.it/scuola costituzionale (materiali)