

DOCUMENTO DI LAVORO — APRILE 2025

Terapie psichedeliche e resistenza al trattamento: una proposta europea per il diritto di sperare

Come l'Unione Europea può costruire oggi i presupposti per un accesso equo, sicuro e monitorato alle terapie psichedeliche nelle condizioni psichiatriche resistenti al trattamento

Associazione Luca Coscioni • EUMANS

1. Una crisi che non aspetta

In Europa oltre 30 milioni di persone soffrono di depressione maggiore. Circa il 30-40% di esse non risponde adeguatamente ai trattamenti farmacologici autorizzati: sono persone con depressione resistente al trattamento (TRD). A queste si aggiungono decine di milioni di persone con disturbo post-traumatico da stress (PTSD) e disturbi da uso di sostanze (SUD) per le quali le terapie disponibili si rivelano spesso insufficienti o del tutto insoddisfacenti. Questa popolazione — invisibile alle statistiche aggregate, esclusa dall'innovazione, abbandonata dai percorsi terapeutici ordinari — costituisce uno dei più grandi scandali silenziosi della sanità europea.

L'evidenza scientifica su possibili risposte terapeutiche esiste. Le terapie psichedeliche assistite — psilocibina, MDMA e composti correlati — hanno dimostrato in studi clinici controllati, incluse sperimentazioni di fase 2 e fase 3, risultati promettenti in TRD, PTSD e SUD. L'Australia ha autorizzato l'uso terapeutico di MDMA e psilocibina nel 2023. L'FDA americana ha riconosciuto a entrambe le molecole la designazione di Breakthrough Therapy. In Paesi Bassi, Svizzera e Israele esistono già programmi clinici strutturati. Eppure l'Europa non ha ancora nessun quadro regolatorio condiviso che governi l'accesso a queste terapie per chi potrebbe beneficiarne oggi.

2. Gli strumenti europei: esistono, perché non vengono usati?

L'Unione Europea dispone già dei meccanismi giuridici necessari. L'**articolo 83 del Regolamento CE 726/2004** consente al CHMP¹ dell'EMA di adottare pareri sulle condizioni per l'uso compassionevole² di medicinali non ancora autorizzati, con l'obiettivo esplicito di favorire un approccio comune tra gli Stati membri. Le linee guida EMA specificano che "un approccio quanto più possibile comune" è il principio fondante del sistema.

Questo principio non è ancora stato applicato in psichiatria per le terapie psichedeliche assistite. Nessuno Stato membro ha mai formalmente richiesto al CHMP un parere sull'accesso compassionevole a psilocibina o MDMA per TRD, PTSD o SUD resistenti. La procedura del

¹Uso compassionevole ex art. 83, Reg. CE 726/2004: strumento che consente a uno o più Stati membri di rendere disponibile un medicinale non ancora autorizzato a pazienti con malattia grave, cronica o a rischio di vita, per i quali non esistano alternative terapeutiche soddisfacenti. Il Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP, può adottare un parere sulle condizioni d'uso per favorire un approccio comune tra gli SM. Non è vincolante, ma gli SM sono obbligati a «tenerne conto».

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/compassionate-use> — Pagina ufficiale EMA sull'uso compassionevole

https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-compassionate-use-medicinal-products-pursuant-article-83-regulation-ec-no-7262004_en.pdf — Linee guida CHMP ex art. 83

parere CHMP ex art. 83 è stata attivata solo sei volte in tutta la storia del sistema — per farmaci contro COVID-19, epatite C e influenza. Il vuoto in psichiatria non è tecnico: è di volontà politica.

Un segnale indiretto viene però dalle autorizzazioni già esistenti: EMA e AIFA hanno autorizzato esketamina (Spravato) per la TRD, riconoscendo formalmente che la depressione resistente al trattamento è una condizione di *unmet need* strutturale nel sistema regolatorio europeo. Questo precedente non esaurisce il problema — lascia scoperta larga parte della popolazione TRD che non risponde nemmeno all'esketamina — ma fissa un' ancora definitoria e politica su cui appoggiarsi. Esiste inoltre un Reflection Paper³ dell'EMA (EMA/CHMP/761905/2013) sulla TRD come *endpoint* nei trial clinici: il precedente metodologico diretto su cui fondare la richiesta di un nuovo documento che affronti le condizioni di accesso compassionevole.

3. La riforma farmaceutica europea: una finestra che si apre

A dicembre 2025, il Parlamento europeo e il Consiglio dell'UE hanno raggiunto l'accordo politico sulla più grande riforma del diritto farmaceutico europeo degli ultimi vent'anni. Tra le novità più rilevanti per questa iniziativa: l'introduzione delle *regulatory sandbox*⁴ — ambienti regolatori protetti in cui farmaci e protocolli innovativi che non si adattano alle regole esistenti, possono essere sviluppati con requisiti adattati, sotto supervisione delle autorità competenti — e il rafforzamento degli incentivi per i medicinali orfani, con esclusività di mercato fino a undici anni per i prodotti "breakthrough" in indicazioni senza terapie disponibili.

Per le terapie psichedeliche assistite, le *sandbox* sono lo strumento regolatorio più adeguato che il diritto europeo abbia mai concepito. Queste terapie presentano una caratteristica che spiazza i modelli di valutazione standard: la molecola è inseparabile dalla psicoterapia che la accompagna, e i trial clinici tradizionali faticano a valutare interventi di questa complessità. Il problema è già emerso concretamente: nell'agosto 2024, l'FDA ha risposto alla domanda di approvazione dell'MDMA per il PTSD chiedendo un nuovo trial di fase 3 e sollevando questioni metodologiche esattamente su queste variabili — competenza del terapeuta, qualità dell'alleanza terapeutica, coerenza del protocollo psicoterapeutico tra i diversi centri di sperimentazione.

³Il [Reflection Paper EMA/CHMP/761905/2013](https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-welcomes-political-agreement-new-eu-pharmaceutical-legislation) sulla depressione resistente al trattamento come endpoint nei trial clinici è il documento metodologico EMA di riferimento che ha per la prima volta formalizzato in sede regolatoria europea il concetto di TRD ai fini della valutazione degli studi clinici. È il precedente diretto su cui si fonda la richiesta di un nuovo Reflection Paper che includa la dimensione dell'accesso compassionevole e le condizioni operative per le terapie psichedeliche assistite.

⁴Regulatory sandbox farmaceutico: ambiente regolatorio temporaneo e controllato, introdotto per la prima volta nel diritto farmaceutico UE con la riforma del dicembre 2025, in cui medicinali o protocolli innovativi che non si adattano alle regole ordinarie possono essere sviluppati con requisiti adattati, sotto supervisione diretta delle autorità competenti. La Commissione europea lo istituisce su raccomandazione dell'EMA. Per le terapie psichedeliche — dove la molecola è inseparabile dalla psicoterapia che la accompagna — è lo strumento regolatorio più adeguato mai concepito dal diritto europeo. Non sarà operativo prima del 2028.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-welcomes-political-agreement-new-eu-pharmaceutical-legislation> —

Comunicato EMA sulla riforma farmaceutica (11 dic. 2025)
<https://www.europarl.europa.eu/news/en/press-room/20251209IPR32110/deal-on-comprehensive-reform-of-eu-pharmaceutical-legislation> — Comunicato Parlamento europeo sulla riforma

<https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/reform-eu-pharmaceutical-legislation> — Pagina EMA sull'implementazione della riforma

Il nodo è cruciale. Come si valuta un intervento terapeutico in cui la risposta dipende non solo dalla molecola ma dalla qualità della relazione terapeutica? Le sandbox europee nasceranno anche per rispondere a questa domanda. Ma senza dati sulla storia psicoterapeutica dei pazienti — senza cioè sapere quanti di loro hanno mai ricevuto una psicoterapia strutturata, di che tipo, per quanto tempo, con quale esito — c'è il rischio che le sandbox trovino il vuoto sotto di sé.⁵ Il lavoro sui dati deve iniziare prima che gli strumenti siano operativi.

4. Il problema dei dati: cosa non esiste e perché conta

4.1 DARWIN EU e i suoi limiti strutturali

L'Europa possiede già un'infrastruttura avanzata per i dati sanitari: DARWIN EU⁶ — Data Analysis and Real World Interrogation Network — è la rete federata istituita dall'EMA, pienamente operativa dal 2024, con 30 data partner in 16 paesi europei e accesso ai dati di circa 180 milioni di pazienti. I dati restano fisicamente nei sistemi sanitari locali e vengono analizzati in loco, ma vengono tradotti nel modello comune OMOP⁷ per essere comparabili tra paesi. Il catalogo pubblico degli studi DARWIN EU include già ricerche su antipsicotici, clozapina e, significativamente, sulle tendenze prescrittive di ketamina ed esketamina.

Ma DARWIN EU funziona bene su ciò che i database sanitari già contengono come variabili strutturate: diagnosi dell'International Classification of Diseases, ICD, prescrizioni farmacologiche, ospedalizzazioni, procedure codificate. Il sistema interroga archivi ben ordinati. Il problema è che la farmacoresistenza psichiatrica non è archiviata da nessuna parte in forma strutturata.

4.2 La farmacoresistenza non esiste come dato

La resistenza al trattamento in psichiatria non è un codice ICD. È una traiettoria clinica: quanti farmaci ha già ricevuto quel paziente, per quanto tempo, a quale dosaggio, con quale risposta, con quale aderenza. Una traiettoria che clinici e psichiatri conoscono benissimo nella pratica quotidiana, ma che non viene registrata in nessun sistema sanitario europeo in modo comparabile tra paesi. Interrogare DARWIN EU sulla farmacoresistenza in psichiatria oggi

⁵Complete Response Letter FDA su MDMA-PTSD (agosto 2024): la risposta della Food and Drug Administration alla richiesta di approvazione dell'MDMA per il PTSD presentata da Lykos Therapeutics (ex MAPS PBC), con cui l'FDA ha richiesto un nuovo trial di fase 3, sollevando questioni metodologiche su: adeguatezza del blinding, qualità e consistenza della psicoterapia nei diversi centri, variabili che riguardano la competenza e l'alleanza terapeutica del terapeuta. Non è un rigetto definitivo: è una richiesta di dati migliori su variabili che i trial standard non erano stati progettati per misurare.

⁶DARWIN EU (Data Analysis and Real World Interrogation Network): rete federata di 30 data partner in 16 paesi europei, pienamente operativa dal 2024, creata da EMA e dalla rete regolatoria europea per generare real-world evidence a supporto delle decisioni dei comitati scientifici EMA. I dati restano nei sistemi sanitari locali (principio federato) ma vengono tradotti nel modello comune OMOP per essere comparabili. Accede a dati di circa 180 milioni di pazienti. Non è uno strumento aperto a ricercatori o associazioni: è riservato esclusivamente al supporto delle decisioni regolatorie dell'EMA.

<https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/data-regulation-big-data-other-sources/real-world-evidence/data-analysis-real-world-interrogation-network-darwin-eu> — Pagina ufficiale DARWIN EU su EMA

<https://catalogues.ema.europa.eu/network/49628> — Catalogo studi DARWIN EU (include studi su ketamina ed esketamina)

⁷OMOP (Observational Medical Outcomes Partnership): modello di dati standard, sviluppato originariamente negli USA e oggi adottato globalmente — incluso da DARWIN EU — che traduce diagnosi, prescrizioni, procedure e risultati di laboratorio in un formato comune e comparabile tra diversi sistemi sanitari nazionali. Risolve il problema della Babele delle cartelle cliniche: una diagnosi codificata in modo diverso in Italia, Germania e Olanda diventa confrontabile. Limiti strutturali: non cattura variabili non codificate come routinarie — la risposta qualitativa a un farmaco, la storia psicoterapeutica del paziente, il contesto sociale — perché quei dati esistono come testo libero nelle note cliniche, non come codici strutturati.

significa cercare qualcosa che non è mai stato archiviato. Non è un limite tecnico del sistema: è un dato che semplicemente non esiste.

Eppure definizioni operative di TRD esistono nella letteratura clinica, e alcune sono già state recepite in sede regolatoria: l'EMA e l'AIFA, nel valutare e autorizzare l'esketamina, hanno formalizzato che la TRD si definisce come mancata risposta ad almeno due trattamenti antidepressivi adeguati. La soglia definitoria c'è. Quello che manca è la raccolta sistematica e la messa in relazione con i trattamenti compresenti, i setting scelti e le condizioni che determinano la cura: nessuno incrocia questa definizione con le traiettorie reali dei pazienti, né a livello nazionale né europeo.

4.3 Il vuoto più grande: psicoterapia e determinanti sociali

C'è infatti un secondo gap, ancora più profondo e quasi mai nominato nel dibattito regolatorio: anche costruendo un registro della farmacoresistenza basato sulle traiettorie farmacologiche, rimarremmo al buio su un'altra variabile che conta almeno altrettanto: la storia psicoterapeutica del paziente e i determinanti sociali della sua salute mentale.

Quanti dei pazienti classificati come farmacoresistenti hanno mai ricevuto una psicoterapia strutturata e adeguata? Di che tipo — cognitivo-comportamentale, psicodinamica, EMDR, sistemica? Per quanto tempo, con quale frequenza, con quale alleanza terapeutica? Quanti vivono in condizioni di isolamento sociale, precarietà economica, esposizione a violenza o trauma? Nei database amministrativi europei queste variabili quasi non esistono. Il modello dell'Observational Medical Outcomes Partnership, OMOP, non le cattura. Eppure ogni ricercatore serio nel campo delle terapie psichedeliche riconosce che la risposta terapeutica dipende in modo significativo dalla qualità della preparazione psicologica, delle sessioni di integrazione, dell'alleanza terapeutica e dal contesto di vita del paziente.

Come potremo un domani valutare le traiettorie farmacologiche dei pazienti psichiatrici — e decidere chi è davvero «resistente» al trattamento — se non disponiamo di dati che si incrocino davvero con ciò che determina o cura la salute mentale? Un paziente che non ha mai ricevuto una psicoterapia adeguata può dirsi farmacoresistente, o è un paziente che non ha ricevuto una parte determinante della cura? Confonderlo con un paziente che ha fallito tutti i trattamenti possibili non è solo un errore clinico: è un errore regolatorio con conseguenze sui diritti delle persone coinvolte.

Il futuro della valutazione delle terapie psichedeliche — e, più in generale, di qualsiasi terapia integrata — passa da qui. Le sandbox europee, quando saranno operative, dovranno valutare protocolli in cui farmaco e psicoterapia sono inscindibili. Senza dati strutturati sulla storia psicoterapeutica e sui determinanti sociali, quella valutazione sarà cieca da un occhio.

5. Le tre azioni prioritarie di individuate da ALC

5.1 Parere CHMP e Reflection Paper sull'uso compassionevole in psichiatria

La prima azione è porre al CHMP una domanda che nessuno ha ancora formulato in modo coordinato: un **parere formale**, ex art. 83, sulle condizioni dell'uso compassionevole per psilocibina e MDMA nelle indicazioni di TRD e PTSD resistenti, preceduto da un **Paper** che definisca operativamente la resistenza terapeutica e le condizioni minime di *setting*, qualificazione degli operatori e raccolta dati per l'erogazione sicura di queste terapie.

Il percorso richiede la costruzione di una rete legale e regolatoria europea tra quegli Stati membri — in primo luogo Paesi Bassi, Germania, Portogallo, Italia, Repubblica Ceca— in cui esistono già esperienze cliniche o programmi sperimentali, per formulare una richiesta congiunta o coordinata al CHMP.

5.2 Il Registro europeo sulla farmacoresistenza in psichiatria

La seconda — e per certi versi più urgente — azione è costruire la base empirica su cui tutto il resto si regge: un **registro europeo sulla farmacoresistenza in psichiatria**, che raccolga ciò che oggi non esiste se non in modo frammentario e disaggregato, quindi non utile alle decisioni in materia di approvazione dei percorsi terapeutici. Occorre un minimum dataset condiviso — variabili minime obbligatorie, interoperabili tra sistemi sanitari nazionali — che includa: definizioni operative condivise di farmacoresistenza per TRD, PTSD e SUD; traiettorie terapeutiche longitudinali (farmacologiche e psicoterapeutiche); outcome funzionali rilevanti; e, in modo strutturato, la storia psicoterapeutica del paziente e i principali determinanti sociali della salute mentale.

Questo dataset diventerebbe la fonte che anche DARWIN EU potrà interrogare per la ricerca di evidenze di *unmet need*, la base empirica su cui il CHMP e anche i regolatori nazionali potranno fondare i propri pareri sull'uso compassionevole, e il punto di partenza per la giustificazione scientifica che l'EMA dovrà produrre per raccomandare alla Commissione europea l'istituzione di un sandbox regolatorio. Senza dati europei sulla farmacoresistenza e sulla storia terapeutica integrata dei pazienti, quella giustificazione non si costruisce.

Il registro non è un'alternativa agli strumenti che la riforma farmaceutica europea sta costruendo: è propedeutico e complementare a essi. È il lavoro da fare adesso, affinché i sandbox — quando saranno operativi nel 2028 — trovino l'evidenza su cui appoggiarsi e non il vuoto.

5.3 Una rete legale europea per il coordinamento degli accessi anticipati

La quarta azione è costruire una rete europea di giuristi e avvocati specializzati negli Stati membri in cui esistono o si stanno sviluppando programmi di accesso anticipato alle terapie psichedeliche assistite. L'obiettivo del *network* è coordinare le azioni nazionali nel quadro del diritto europeo sull'uso compassionevole, formare i terapeuti in anticipo rispetto all'arrivo dei prodotti medicinali sul mercato, e definire protocolli di accesso per i medicinali in fase sperimentale che siano coerenti con i requisiti minimi europei — preparando il terreno affinché i pareri CHMP, quando verranno, trovino sistemi nazionali già allineati.

6. Perché adesso

La riforma farmaceutica europea ha aperto una finestra che non esisteva prima. Le *sandbox* regolatorie e il rafforzamento del programma PRIME⁸ per i medicinali prioritari, ad esempio, sono strumenti pensati esattamente per le situazioni in cui l'innovazione scientifica ha superato la capacità del quadro regolatorio di valutarla. Le terapie psichedeliche assistite rientrano perfettamente in questa categoria.

⁸ PRIME è un programma gestito dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) per potenziare il supporto allo sviluppo di farmaci destinati a soddisfare esigenze mediche insoddisfatte. Si basa su un dialogo precoce con le aziende per ottimizzare i piani di sviluppo e accelerare la valutazione. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/prime-priority-medicine>

Allo stesso tempo, il contesto internazionale si è trasformato. L'autorizzazione australiana, le designazioni FDA, i trial di fase 3 in corso in Europa: l'evidenza scientifica disponibile è già sufficiente per avviare una conversazione regolatoria seria. Non per autorizzare prodotti senza garanzie, ma per costruire il quadro entro cui un'autorizzazione sicura e monitorata diventi possibile — e per garantire, nel frattempo, un accesso compassionevole governato a chi non può aspettare.

I pazienti farmaco-resistenti in psichiatria non possono aspettare che l'Europa finisca di costruire i suoi strumenti di indagine mentre la scienza compie passi da gigante. Occorre nel breve periodo armonizzare l'accesso precoce con gli strumenti regolatori già esistenti e nel medio periodo, colmare con dati utili, reali, definizioni condivise, e con una domanda istituzionale coordinata il processo regolatorio del prossimo futuro.

Il lavoro proposto da ALC e EUMANS vuole aiutare oggi chi soffre e chi spera in una cura, e prepararci per tempo alle terapie del domani aggregando esperienze e competenze a livello europeo.

Per approfondire e sostenere la campagna

Campagna terapie psichedeliche — Associazione Luca Coscioni: www.associazionelucacoscioni.it
EUMANS: www.eumans.eu

Riferimenti normativi principali: Art. 83 Reg. CE 726/2004 (uso compassionevole); Reg. CE 141/2000 (medicinali orfani); Art. 35 Carta dei diritti fondamentali UE (diritto alla salute); D.M. 7 settembre 2017 e D.Lgs. 219/2006 (sistema italiano); Accordo politico sulla riforma farmaceutica UE, 11 dicembre 2025; Reflection Paper EMA/CHMP/761905/2013 (TRD come endpoint).