

Il registro sulla farmacoresistenza in psichiatria: in attesa dell'attuazione dei sandboxes regolatori UE, il lavoro è sui dati utili al regolatore

Documento di lavoro di Claudia Moretti, avvocatessa, Consigliera generale dell'Associazione Luca Coscioni, per cui coordina la campagna sulle terapie psichedeliche

A dicembre 2025, l'Europa ha approvato la più grande riforma farmaceutica degli ultimi vent'anni, tra le novità c'è il **regulatory sandbox**¹. Si tratta di un ambiente regolatorio protetto in cui farmaci e protocolli terapeutici innovativi - quelli che non si adattano alle regole esistenti - possono essere sviluppati con requisiti adattati, sotto supervisione delle autorità competenti.

Per le terapie psichedeliche, dove la molecola è inscindibile dalla psicoterapia che la accompagna e i *trial standard* si inceppano su questa realtà, le sandbox sono uno strumento promettente. Il problema è che non sono ancora operative: il testo è ancora da adottare formalmente per entrare in vigore nel 2026, con un periodo di transizione arriva al 2028. Nel frattempo, i pazienti con depressione resistente, PTSD cronico, dipendenze che non cedono ai trattamenti ordinari, continuano ad aspettare.

Esiste già uno strumento europeo di raccolta dati sui farmaci: **DARWIN EU**², rete federata di 30 *data partner* in 16 paesi europei con accesso ai dati di circa 180 milioni di pazienti, pienamente operativa dal 2024. Esistono già cataloghi di [Real World Datas](#) e il sistema di indagine è già una realtà europea.

¹ Il termine "**sandbox**" viene dall'informatica: è la "sabbiera" in cui i bambini giocano senza fare danni al resto del giardino — un ambiente isolato dove si può sperimentare senza rischi per il sistema esterno.

In ambito farmaceutico, un *regulatory sandbox* è un ambiente regolatorio temporaneo e controllato in cui un medicinale o un protocollo terapeutico innovativo — che per le sue caratteristiche non può essere sviluppato seguendo le regole ordinarie — viene testato con requisiti adattati, sotto la supervisione diretta delle autorità competenti. Non è una deroga alla sicurezza: è una deroga alle procedure standard, con salvaguardie specifiche, per il tempo necessario a generare l'evidenza che le regole ordinarie non sanno produrre.

La nuova legislazione farmaceutica europea, il cui accordo politico è stato raggiunto a dicembre 2025, li introduce per la prima volta nel diritto farmaceutico UE. Il meccanismo prevede che sia l'EMA a raccomandare alla Commissione europea l'istituzione di un *sandbox*, con un piano dettagliato che specifica il prodotto, la giustificazione scientifica e regolatoria, i criteri di sicurezza e la popolazione di pazienti. La Commissione lo istituisce in consultazione con gli Stati membri.

Per le terapie psichedeliche — dove il farmaco è inscindibile dalla psicoterapia che lo accompagna e i modelli di *trial standard* non sanno valutare interventi di questa complessità — i *sandbox* sono lo strumento regolatorio più adatto che il diritto europeo abbia mai immaginato. Operativi, però, non prima del 2028.

² **DARWIN EU - Data Analysis and Real World Interrogation Network** — è la rete europea di *realworld data* istituita dall'EMA, pienamente operativa dal 2024. Coordina 30 *data partner* tra ospedali, sistemi di *primary care*, registri assicurativi e biobanche in 16 paesi europei, con accesso ai dati di circa 180 milioni di pazienti. Il principio tecnico su cui si basa è la rete federata: i dati non si spostano fisicamente, restano nei sistemi sanitari locali e vengono analizzati localmente, ma tutti vengono prima tradotti in un formato comune — il modello OMOP — che li rende comparabili tra paesi. L'EMA e le autorità competenti nazionali possono commissionare studi su questo sistema ogni volta che hanno bisogno di rispondere a domande regolatorie su farmaci già in uso: sicurezza, utilizzo nella pratica reale, epidemiologia delle malattie. Non è uno strumento aperto a ricercatori o associazioni: è dedicato esclusivamente al supporto delle decisioni dei comitati scientifici EMA. Funziona molto bene su ciò che i sistemi sanitari già raccolgono come dati strutturati — diagnosi, prescrizioni, procedure codificate. Non riesce invece a catturare ciò che non viene mai registrato in forma strutturata: la risposta clinica a un trattamento, il motivo per cui una terapia è stata interrotta, la storia psicoterapeutica di un paziente. Non per un limite tecnico suo, ma perché quei dati semplicemente non esistono nei database che interroga.

E' uno strumento che funziona bene su ciò che i database sanitari già contengono come variabili strutturate: prescrizioni, diagnosi della [International Classification of Diseases](#), ICD, ospedalizzazioni. Dal suo catalogo pubblico emergono studi sulle tendenze prescrittive degli antipsicotici, sul rischio di agranulocitosi da clozapina, sulle prescrizioni di ketamina ed esketamina. Tutti utili, il problema è che nessuno riguarda la farmacoresistenza, perché **la farmacoresistenza non esiste come variabile strutturata in nessun sistema sanitario europeo**.

Non è un codice ICD. È una traiettoria clinica — quanti farmaci ha già ricevuto quel paziente, per quanto tempo, con quale risposta, con quale aderenza — una traiettoria che non viene registrata da nessuna parte in modo comparabile tra paesi. Interrogare DARWIN EU sulla farmacoresistenza in psichiatria oggi, significa cercare qualcosa che non è mai stato archiviato.

Esiste poi un secondo gap, ancora più problematico: anche costruendo **un catalogo della farmacoresistenza**, non sapremmo nulla di un'altra variabile che conta altrettanto, ovvero **la storia psicoterapeutica del paziente**. Quanti di queste persone hanno mai ricevuto una psicoterapia strutturata? Di che tipo? Per quanto tempo? Nei database amministrativi europei quella variabile quasi non esiste.

Il modello OMOP³ su cui si basa DARWIN EU non la cattura. **Eppure per le terapie psichedeliche è centrale**: ogni ricercatore serio nel campo, riconosce che la risposta terapeutica dipende dalla qualità della preparazione psicologica, delle sessioni di integrazione, dell'alleanza terapeutica. Nel 2024, la Food and Drug Administration ha sollevato esattamente questo problema nella sua [Complete Response Letter sull'MDMA](#) per lo stress post-traumatico, PTSD. I sandbox europei nasceranno anche per rispondere a questa domanda, senza dati sulla storia psicoterapeutica dei pazienti, però c'è il rischio che rispondano nel vuoto.

La proposta a cui lavora l'Associazione Luca Coscioni è quella di costruire un **Registro europeo sulla farmacoresistenza in psichiatria**: un minimum dataset condiviso - variabili minime obbligatorie, interoperabili tra sistemi sanitari nazionali diversi - che raccolga ciò che oggi non esiste: definizioni operative condivise di farmacoresistenza per TRD, PTSD e disturbi da uso di sostanze; traiettorie terapeutiche longitudinali; *outcome* funzionali rilevanti; e, soprattutto, **storia psicoterapeutica strutturata**.

Un *dataset* che diventerebbe la fonte che DARWIN EU potrà interrogare per la ricerca di evidenze di *unmet need* che il [Comitato per i medicinali per uso umano](#), CHMP, dell'EMA può usare per opinioni sull'uso compassionevole, la base empirica su cui i corpi HTA decideranno come rimborsare le terapie psichedeliche quando arriverà l'autorizzazione.

³ OMOP sta per **Observational Medical Outcomes Partnership**. È un modello di dati — cioè uno schema standard che definisce come organizzare e nominare le informazioni sanitarie — sviluppato originariamente negli Stati Uniti e oggi usato a livello globale, incluso da DARWIN EU. Il problema che risolve è questo: ogni ospedale, ogni sistema sanitario nazionale, ogni database assicurativo raccoglie i dati dei pazienti in modo diverso. In Italia una diagnosi di depressione viene codificata in un certo modo, in Germania in un altro, in Olanda in un altro ancora. I farmaci hanno nomi diversi, i codici procedurali sono diversi, persino la struttura delle cartelle cliniche è diversa. Questo rende impossibile fare studi comparativi tra paesi perché stai confrontando archivi che parlano lingue diverse. OMOP è una lingua comune. Tutti i dati — diagnosi, farmaci, esami, procedure, visite — vengono tradotti in categorie e codici standardizzati condivisi. Una volta che tutti parlano OMOP, puoi fare la stessa domanda a trenta database diversi in sedici paesi e ottenere risposte comparabili. Le categorie che OMOP gestisce bene sono quelle che i sistemi sanitari raccolgono routinariamente come dati strutturati: diagnosi ICD, prescrizioni farmacologiche, risultati di laboratorio, procedure codificate. Quello che OMOP non riesce a catturare — non per un limite suo, ma perché quei dati semplicemente non vengono raccolti in forma strutturata — è tutto ciò che rimane nella testa del clinico o nel testo libero delle note: la risposta qualitativa a un farmaco, il giudizio sull'adeguatezza di una terapia, la storia psicoterapeutica del paziente. Quelle cose esistono nelle cartelle cliniche come prosa, non come codici, e OMOP non sa farsene.

Tale attività di ricognizione e costruzione di dataset, potrebbe concorrere alla necessità di affrontare l'inefficacia o i fallimenti del modello farmaco-centrico in psichiatria, e di poterlo fare non esclusivamente sulla base di opinioni ma di dati di fatto.

Per attivare un sandbox, l'EMA dovrà raccomandarlo alla Commissione con un piano che includa la giustificazione scientifica, la definizione della popolazione di pazienti, i criteri di sicurezza. Senza dati europei sulla farmacoresistenza, quella giustificazione non si costruisce.

Il registro non è da intendersi come un'alternativa, *ma è propedeutico e complementare alla preparazione ai sandbox* con il fine di accompagnare un percorso di conoscenze condivise e utilizzabili. E' un lavoro urgente, da avviare adesso perché i sandbox, quando saranno operativi, trovino l'evidenza su cui appoggiarsi.

I pazienti farmacoresistenti in psichiatria non possono aspettare che l'Europa finisca di costruire i suoi strumenti, occorre iniziare senza indugio la costruzione delle fondamenta affinché quegli strumenti non trovino il vuoto sotto di sé.

Per approfondire e sostenere la campagna sulle terapie psichedeliche dell'Associazione Luca Coscioni: www.associazionelucacoscioni.it