

Farmaci off label

La prescrizione dei farmaci «off label»: adempimenti, obblighi e responsabilità del medico

di FAUSTO MASSIMINO

Il presente intervento tratta della responsabilità professionale dei medici nella particolare ipotesi di prescrizione di farmaci al di fuori delle indicazioni, delle vie o modalità di somministrazione o dalle utilizzazioni autorizzate dal Ministero della Salute. L'Autore analizza in via preliminare i presupposti normativi e regolatori cui è subordinata l'ordinaria attività di prescrizione dei farmaci da parte del medico, per poi procedere ad esaminare la colpa, il danno ed il nesso di causalità rilevanti in tale fattispecie di responsabilità.

Nell'ambito della più generale tematica della responsabilità professionale dei medici, l'argomento delle responsabilità derivanti dalla prescrizione di farmaci al di fuori delle indicazioni, delle vie o modalità di somministrazione o dalle utilizzazioni autorizzate dal Ministero della Salute costituisce certamente una questione ancora in gran parte inesplorata dalla dottrina e dalla giurisprudenza (1).

D'altra parte, è indubitabile che la prassi di prescrivere medicinali al di fuori dell'avallo regolatorio sia largamente diffusa tra i medici - soprattutto in aree terapeutiche critiche quali quella psichiatrica o oncologica - e che, quindi, tale problematica possa essere fonte di rilevanti dubbi interpretativi: su questi può essere allora utile una valutazione più approfondita, con una particolare attenzione per gli aspetti più peculiari rispetto ad altri ambiti di responsabilità degli operatori sanitari.

A tale proposito, pertanto, è opportuno avviare l'analisi chiarendo in via preliminare i presupposti normativi e regolatori cui è subordinata l'ordinaria attività di prescrizione dei farmaci da parte del medico, per poi procedere ad esaminare la fattispecie eccezionale di più diretto interesse ai fini della presente trattazione.

L'autorizzazione all'immissione in commercio, la classificazione ed il prezzo delle specialità medicinali

Senza pretendere di approfondire in modo dettagliato la tematica in questione, è necessario in primo luogo sottolineare che, fatte salve le ipotesi particolari su cui ci si soffermerà a breve, la prescrizione e la somministrazione delle specialità medicinali da parte del medico esigono che il farmaco sia stato preventivamente autorizzato all'immissione in commercio dal Ministero della salute, ovvero, alternativamente, dall'Agenzia europea di valu-

tazione dei medicinali (EMEA) ai sensi del Regolamento CEE n. 2309/1993 (art. 8 d.lgs. 178/1991).

L'autorizzazione rilasciata dal Ministero della salute può costituire l'esito finale di una procedura interamente regolamentata e strutturata in ambito nazionale, oppure scaturire dal riconoscimento di una procedura di esame del farmaco già attuata in un altro paese comunitario, alla quale si riconosce credibilità medico-scientifica sulla base di un principio di reciprocità, a meno che in sede nazionale non si rilevi un rischio per la salute pubblica che, in deroga alla disciplina generale, imponga l'avvio della procedura di verifica prevista dagli artt. 10 e ss. della direttiva CEE 75/319.

Al fine di ottenere la necessaria autorizzazione, il soggetto che intenda commercializzare la specialità medicinale deve presentare al Ministero una domanda contenente le informazioni di cui all'art. 8 del d.lgs. 178/1991, idonea a garantire un livello di conoscenza sulle prerogative di sicurezza ed efficacia del farmaco tale da legittimarne la circolazione sul mercato.

All'interno del dossier sottoposto all'istruttoria ministeriale assume ovviamente rilevanza la precisazione delle modalità di somministrazione e delle indicazioni terapeutiche che l'impresa intende attribuire alla specialità medicinale, completata dall'esauriente descrizione delle possibili controindicazioni ed effetti secondari: in questo ambito, le attestazioni presentate dal proponente devono essere suffragate dalle risultanze degli studi clinici, per

Nota:

(1) Si precisa che, per maggiore comodità espositiva, nel seguito della presente trattazione la prescrizione di farmaci al di fuori delle indicazioni, delle vie o modalità di somministrazione o dalle utilizzazioni autorizzate dal Ministero della salute verrà indifferentemente definita come «prescrizione off label», ovvero «fuori indicazione», ovvero «non autorizzata».

effetto dei quali si dimostri che il farmaco è già stato utilizzato con finalità che, pur essendo ancora ad uno stadio sperimentale, rivestono un carattere curativo cui può essere ragionevolmente riconosciuta una certa efficacia.

Un presupposto fondamentale per l'autorizzazione alla commercializzazione del farmaco e per la conseguente, legittima prescrizione da parte del medico è quindi costituito dalla positiva conclusione delle necessarie sperimentazioni cliniche, dovendosi ricondurre entro tale definizione - come pure entro quella di studi clinici e di *clinical trial* - quei procedimenti terapeutici relativi a nuovi farmaci, a nuove indicazioni terapeutiche o a nuovi dosaggi che siano ancora in fase sperimentale e vengano attuati secondo metodiche standardizzate e soggette a controllo statistico (2).

L'aspetto che caratterizza le sperimentazioni cliniche, così come ogni procedimento scientifico, è la possibilità di un'attuazione secondo una metodologia che possa essere oggettivamente codificata e ripetibile in circostanze analoghe, e non affidata ad improvvisazioni o ad iniziative estemporanee del personale medico coinvolto.

In questa prospettiva, oltre che nell'obiettivo di tutelare i diritti dei pazienti interessati, la comunità scientifica internazionale ha da tempo avviato un processo di armonizzazione in base al quale si richiede, in primo luogo, che la sperimentazione sia preceduta da idonei studi tossico-farmacologici, che il ricercatore sia in possesso dei dati relativi agli studi condotti sugli animali e che disponga di una *investigator brochure* che includa i dati chimici, farmaceutici, biologici, farmacocinetici, farmacodinamici, i risultati delle eventuali sperimentazioni precedenti, ed ogni ulteriore informazione che giustifichi la sperimentazione nella configurazione delineata (3).

È inoltre fondamentale che la sperimentazione venga attuata in applicazione delle cosiddette *Good Clinical Practices* (GCP), che rappresentano delle linee guida obbligatorie, soggette ad un processo di revisione periodica a cura dell'International Conference on Harmonisation (ICH): è infatti essenziale che lo studio clinico si svolga sempre in coerenza con l'evoluzione delle conoscenze scientifiche, oltre che in armonia con le nuove acquisizioni etiche e con l'esigenza di garantire adeguatamente i diritti dei pazienti nell'ambito di trattamenti non ancora confortati da sufficiente riscontro clinico, secondo quanto previsto dalla Dichiarazione di Helsinki del 1964.

Le sperimentazioni cliniche si caratterizzano poi in funzione degli stadi di sviluppo del farmaco cui si è pervenuti e, a questo proposito, costituisce un elemento convenzionalmente riconosciuto dalla comunità scientifica internazionale che, al termine della ricerca e dello sviluppo preclinico del farmaco - di durata mediamente triennale e condotto sugli animali - lo studio si possa articolare in quattro fasi progressive, volte a verificare la sicurezza della specialità medicinale e, successivamente, la sua reale efficacia su un campione di pazienti gradualmente crescente.

Al termine degli obbligatori studi clinici, dunque, l'impresa è tendenzialmente in grado di sottoporre al Ministero della salute un dossier nel quale sono dimostrati i requisiti minimi di sicurezza ed efficacia del farmaco, che consentono all'organismo regolatorio di autorizzare legittimamente la commercializzazione e la prescrizione del medicinale, per le sole indicazioni, dosaggi, modalità e forme di somministrazione per le quali sia stato rilevato un certo beneficio terapeutico.

Contestualmente all'autorizzazione all'immissione in commercio è poi definita dal Ministero della Salute la classe cui il farmaco deve essere assegnato (art. 8 legge 537/1993), dalla quale - come si chiarirà in seguito - può derivare per il Servizio Sanitario Nazionale l'onere di farsi carico del relativo prezzo, con conseguente esonero della spesa per il paziente: al fine di definire compiutamente le caratteristiche del medicinale che può legittimamente accedere al mercato è, quindi, fondamentale l'articolato processo regolatorio che conduce alla sua classificazione, alla definizione delle indicazioni terapeutiche per le quali può essere prescritto e, in misura strettamente correlata, alla determinazione del suo prezzo, al di là delle molteplici variabili che incidono in modo peculiare sul suo meccanismo di formazione, su cui non è opportuno soffermarsi in questa sede (4).

Per quanto qui rileva, può essere sufficiente evidenziare che il «giusto prezzo» sul mercato nazionale non si determina per effetto della dialettica tra le imprese ed i consumatori, che consente di stabilire il punto di equilibrio tra domanda ed offerta, posto che - indipendentemente dalla teorica libertà dell'impresa di stabilire un diverso valore - esso si origina sulla base della definizione del livello più elevato di costo che lo Stato è disposto a sostenere in relazione a ciascun prodotto ed a ciascuna patologia, livello che viene fissato per categorie omogenee attraverso gli strumenti previsti dall'ordinamento giuridico, in ragione della gravità e della rilevanza sociale della malattia e di una definizione complessiva della

Note:

(2) La definizione qui proposta è più propriamente riferibile alla sperimentazione clinica *terapeutica*: per completezza, occorre tuttavia precisare che, accanto ad essa, la scienza medica riconosce anche la sperimentazione *esplicativa* che, al contrario della prima, non si prefigge una finalità curativa, quanto piuttosto un progresso conoscitivo.

Per maggiori chiarimenti in tema di sperimentazioni cliniche, cfr. Aa. Vv., *Manuale pratico di sperimentazione clinica*, Fidenza, 2002 (con parte giuridica a cura di Costanza e Piria); Astolfi-Scalia, *Le sperimentazioni cliniche e il ruolo delle strutture sanitarie private*, in *Rass. dir. farm.*, 2002, 1, 1; Massimino, *I contratti di sperimentazione clinica*, in *Contratti*, 2000, 183; Id., *La responsabilità nelle sperimentazioni cliniche*, in questa *Rivista*, 2000, 953.

(3) Cfr. Lucioni-Minghetti (a cura di), *Economia e normativa del farmaco*, Torino, 1998, 189.

(4) Per una sintesi in materia di prezzi delle specialità medicinali, mi permetto di rinviare a Massimino, *La regolamentazione dei prezzi, la rimborsabilità e gli sconti delle specialità medicinali*, in *Sanità pubblica*, 2002, 6, 751; Piria, *Questioni vecchie e nuove in materia di prezzi dei medicinali*, in *Responsabilità, comunicazione, impresa*, Milano, 2001, 4, 509.

spesa farmaceutica nell'ambito della disponibilità pubblica generale: l'individuazione delle patologie destinarie della gratuità della cura e la definizione dei limiti del rimborso della spesa rappresentano quindi l'espressione di un potere principalmente rimesso al Ministero della salute, senza che siano ammesse deroghe affidate ad iniziative del singolo operatore sanitario, se non nei limiti che verranno di seguito esaminati.

Le condizioni per la legittimità della prescrizione *off label* delle specialità medicinali

Alla luce di quanto si è esposto nel precedente paragrafo, si può allora sottolineare che - in linea di massima - l'attività curativa del medico attraverso il farmaco può reputarsi pienamente legittima soltanto qualora il medicinale sia stato preventivamente autorizzato in sede ministeriale per le medesime modalità di somministrazione, dosaggi o indicazioni terapeutiche per le quali è effettivamente prescritto al paziente, così come l'ammissione del farmaco all'interno del regime di rimborsabilità stabilito dal Ministero della salute può avvenire soltanto in relazione alle modalità di somministrazione, dosaggi o indicazioni terapeutiche per le quali si sia rilevato un comprovato beneficio in un numero statisticamente significativo di destinatari, per patologie di rilevante interesse sociale.

Il principio generale che si è appena schematizzato nei suoi contenuti generali è espressamente sancito dall'art. 3 comma 1 del d.l. 23/1998, convertito nella legge 94/1998, il quale recita che «fatto salvo il disposto dei commi 2 e 3, il medico, nel prescrivere una specialità medicinale o altro medicinale prodotto industrialmente, si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della Sanità».

Come si è anticipato, la disposizione ora riportata si limita a ribadire un principio generale che, pur senza essere stato ancora esplicitato con tanta chiarezza dal legislatore, era comunque già implicitamente sotteso a tutta la disciplina in materia di accesso ed utilizzo dei farmaci: è, tuttavia, opportuno sottolineare che la sua certificazione avviene all'interno di un atto normativo emanato in via d'urgenza sulla spinta della vicenda del «Multitrattamento Di Bella», nell'esigenza di razionalizzare e contenere gli effetti destabilizzanti che un'emotività diffusa ed incontrollata rischiava di produrre su un quadro scientifico e regolatorio organico e consolidato sulla base di normative internazionali.

Proprio perché emanato nel contesto di uno psicodramma collettivo, il medesimo art. 3 della legge 94/1998 - dopo aver enunciato al comma 1 quale sia il criterio generale da adottare quale regola per la legittima prescrizione dei farmaci - al comma 2 si premura quindi di precisare anche quale possa essere l'eccezione, circoscrivendone gli ambiti ed i limiti di applicazione, attraverso l'af-

fermazione di un principio, anch'esso di portata generale, che va ben oltre lo specifico elemento contingente che ne ha originato la formalizzazione.

Dispone, infatti, il comma 2 che «in singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare il medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'art. 1, comma 4, del d.l. 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.»

L'art. 3 comma 2 della legge 94/1998, quindi, delinea chiaramente gli ambiti entro cui può legittimamente collocarsi la cosiddetta «prescrizione *off label*» dei farmaci, individuando le condizioni cui deve essere subordinata la sua attuazione.

Sotto questo profilo, si può in primo luogo evidenziare che una scelta terapeutica - per così dire - anomala da parte del medico non può essere generalizzata ed adottata come prassi, ma deve essere invece circoscritta in relazione ad ipotesi specifiche ed individualmente definite, sulla base di criteri dettati dal beneficio che ci si potrebbe presumibilmente attendere per il paziente; d'altra parte, un simile beneficio potenziale non deve essere valutato in termini assoluti, ma per comparazione, cioè documentando che l'adozione di una cura non ancora pienamente riconosciuta sotto il profilo regolatorio potrebbe essere comunque suscettibile di comportare un vantaggio addizionale rispetto alla terapia d'elezione già formalmente consacrata dal Ministero della salute.

Ovviamente, la valutazione operata dal medico non può che avvenire in termini presuntivi, percorrendo quindi un'ipotesi terapeutica che, nel caso specifico ed in ragione di provati elementi di esperienza scientifica, può essere ritenuta preferibile ad una cura tradizionale; in questo senso, pertanto, va osservato che l'art. 3 comma 2 della legge 94/1998 si premura di circoscrivere i margini di discrezionalità rimessi al medico nella sua valutazione clinica, individuando, quale presupposto per l'attivazione della cura *off label*, l'esistenza di lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale che confermino che l'impiego proposto sia già noto e verificato, quand'anche non definitivamente recepito dalle autorità regolatorie; accanto a questa ipotesi, inoltre la norma stabilisce un'ulteriore fattispecie di ammissibilità, ravvisabile nel rinvio all'art. 1 comma 4 della legge 648/1996, ai sensi del quale - come si vedrà meglio nel successivo paragrafo - è lecita la prescrizione di farmaci non autorizzati, a condizione che siano già inclusi in un

elenco predisposto dalla Commissione Unica del Farmaco con finalità compassionevoli, in ragione dell'assenza di alternative terapeutiche.

Il legislatore sembra così suggerire un punto di mediazione tra l'opportunità che il medico curante, in «scienza e coscienza», possa responsabilmente identificare la terapia più indicata per il caso concreto, e la necessità che la validità di una cura sia già stata preventivamente valutata e riconosciuta, secondo criteri scientifici concepiti per una generalità di casi clinici omogenei ed analizzati su base statistica: in questa prospettiva, l'art. 3 comma 2 della legge 94/1998 sembra quindi ammettere che il giudizio finale del Ministero della salute possa essere in una certa misura anticipato o surrogato, a condizione che sia rintracciabile un parere conforme espresso dalla comunità scientifica internazionale, verificabile attraverso «pubblicazioni scientifiche accreditate».

In altri termini, la norma in questione sembra prendere atto del fatto che il procedimento regolatorio per l'estensione delle indicazioni di un farmaco ed il percorso per l'acquisizione di conoscenze medico-scientifiche sulle sue prerogative terapeutiche non necessariamente procedono contestualmente e secondo fasi concordate, atteso che il primo è di pertinenza dell'impresa farmaceutica e delle autorità amministrative, mentre le seconde possono essere perseguite autonomamente dalla comunità scientifica, senza che l'esito finale di tali ricerche debba essere necessariamente finalizzato ad uno sbocco regolativo.

L'assunzione di una responsabilità diretta rispetto alla terapia farmacologica ipotizzata e la preliminare identificazione di un avallo esterno di ordine scientifico non esauriscono tuttavia gli obblighi che il medico deve soddisfare ai fini di un legittimo utilizzo *off label* dei farmaci.

Accanto alla complessiva valutazione clinica, infatti, è necessario che si proceda ad un'appropriate informazione del paziente ed all'ottenimento del suo consenso.

L'obbligo disposto dal legislatore trova il proprio fondamento nell'alveo di principi costituzionali, e segnatamente nell'art. 32, comma 2, Cost., a norma del quale nessuno può essere obbligato ad un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge, e nell'art. 13 Cost., che garantisce l'inviolabilità della libertà personale anche in relazione alla salvaguardia della propria salute e della propria integrità fisica, a loro volta specificamente declinati dall'art. 33 della legge 833/1978, che esclude la possibilità di accertamenti sanitari contro la volontà del paziente, sempre che questi sia in grado di prestarlo e non ricorrano i presupposti dello stato di necessità descritto dall'art. 54 c.p. (5).

Sotto questo profilo, va anche ricordato che il consenso può assumere la fisionomia di un'autorizzazione di diritto pubblico dotata di efficacia scriminante, anche ai sensi dell'art. 50 c.p., rispetto a un atto medico che, in assenza di un'esplicita adesione del destinatario, potrebbe configurarsi come un comportamento lesivo dell'integrità fisica (6).

Presupposto per la validità del consenso è però l'esposizione di un'informazione da parte del sanitario che deve essere essenzialmente onesta, cioè non necessariamente esauriente in ordine ad ogni aspetto di ordine medico-scientifico, in ossequio al diritto del paziente a rifiutare maggiori chiarimenti e ad affidarsi al proprio medico curante; in questo ambito, il medico deve farsi latore di una «verità semplificata» e commisurata al livello di comprensione che il paziente può avere maturato nello specifico momento storico, ambientale o psicologico, avendo cura di descrivere ogni aspetto significativo della cura prospettata, con particolare riguardo al rapporto rischio-beneficio (7): in particolare, nel contesto di una terapia che implica l'impiego di un farmaco al di fuori delle indicazioni approvate dal Ministero della salute, l'informazione deve riguardare le caratteristiche della cura ipotizzata, l'eventualità di una scelta che confermi

Note:

(5) In questo senso, cfr. Cass., sez. III, 23 maggio 2001, n. 7027, in *Foro it.*, 2001, I, 2504, con nota di P. Pardolesi. L'elaborazione giurisprudenziale e dottrina in materia di consenso del paziente all'attività medico chirurgica ed al correlato obbligo di informazione a carico del sanitario è piuttosto ampia; a questo proposito, da ultimo cfr. la già citata Cass., sez. III, 15 gennaio 1997, n. 364, annotata da V. Carbone, *Il consenso all'operazione vale come consenso all'anestesia?*, in questa *Rivista*, 1997, 180; Vaccà, *La formazione del consenso al trattamento medico*, in *Contratti*, 1997, 339; Santosuosso (a cura di), *Il consenso informato*, Milano, 1996.

Con particolare riferimento alla chirurgia estetica, cfr. App. Milano 30 aprile 1991, in *Foro it.*, 1991, I, 2855, confermata da Cass., sez. III, 25 novembre 1994, n. 10014, in *Foro it.*, 1995, I, 2913, con nota di Scoditti, *Chirurgia estetica e responsabilità contrattuale*, nonché in *Nuova giur. civ.*, 1995, I, 937, con nota di Ferrando, *Chirurgia estetica, consenso informato e responsabilità del medico*.

La necessità del consenso è specificata anche nell'ambito di normative specifiche riferite a particolari categorie di atti medici, come la legge 194/1978 sull'aborto, la legge 164/1982 relativa ai transessuali, la legge 162/1990 sulle tossicodipendenze, la legge 107/1990 sulla donazione di sangue e la legge 135/1990 in materia di AIDS, la quale subordina il consenso dell'interessato all'effettuazione di test diagnostici (cfr. Corte cost. 2 giugno 1994, n. 218, in *Foro it.*, 1995, I, 46).

Va osservato che il consenso del paziente rappresenta un obiettivo che il medico è tenuto, per quanto possibile, a perseguire anche quando il trattamento sanitario sia obbligatorio: non a caso, nell'ambito di una normativa diretta a disciplinare la tematica con specifico riferimento alle persone affette da malattie mentali, l'art. 1 comma 4 della legge 180/1978 recita che «gli accertamenti e i trattamenti sanitari obbligatori ... devono essere accompagnati da iniziative rivolte ad assicurare il consenso e la partecipazione da parte di chi vi è obbligato».

Nella medesima prospettiva si può anche citare l'art. 3 della Direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio che, a proposito delle sperimentazioni cliniche su adulti incapaci, stabilisce che «per le persone che non sono in grado di dare validamente il proprio consenso informato valgono tutti i requisiti stabiliti per le persone in grado di dare tale consenso. Oltre a tali requisiti, la partecipazione a una sperimentazione clinica degli adulti incapaci che non hanno dato o hanno rifiutato il loro consenso informato prima che insorgesse l'incapacità è possibile solo a condizione che: a) sia stato ottenuto il consenso informato del rappresentante legale; il consenso deve rappresentare la presunta volontà del soggetto e può essere ritardato in qualsiasi momento senza pregiudizio del soggetto; b) la persona che non è in grado di fornire validamente il proprio consenso informato ha ricevuto informazioni commisurate alla sua capacità di comprendere la sperimentazione, i rischi i benefici».

(6) Cfr. Cass., sez. III, 24 settembre 1997, n. 9374, in *Resp. civ.*, 1998, 78.

(7) Cfr. App. Firenze 11 luglio 1995, in *Foro it.*, 1996, II, 188.

invece un trattamento più tradizionale e consolidato, ovvero gli effetti collaterali e gli eventi avversi direttamente connessi all'impiego dei medicinali *off label* e non altrimenti riscontrabili nella terapia giù ufficializzata a livello regolatorio.

D'altra parte, mentre un consenso implicito può considerarsi ammissibile e sottinteso alla relazione tra medico e paziente qualora la prestazione sanitaria abbia contenuti ordinari, esso dovrà essere esplicitato quando la terapia prescelta attinga ad utilizzi del farmaco non autorizzati dal Ministero della salute: in tal caso, pur non essendovi alcun precetto normativo che imponga la forma scritta (8), la sottoscrizione del consenso da parte del paziente avrà certamente una chiara rilevanza ai fini probatori.

Alla luce dell'asimmetria conoscitiva esistente tra il medico ed il paziente, ed in ragione della relazione di dipendenza che potrebbe instaurarsi tra i due, occorre tuttavia rilevare che il consenso informato, quand'anche scritto, non può considerarsi, di per sé, uno strumento idoneo a conseguire realmente l'obiettivo di garantire il paziente dal rischio di affrontare la cura senza la necessaria consapevolezza e libertà di scelta.

L'adempimento formale richiesto dalla normativa non equivale, infatti, ad una tutela sostanziale del soggetto, che anzi - magari attraverso la mera sottoscrizione di un modulo - potrebbe quasi rischiare di trovarsi *autoresponsabilizzato* in ordine a conseguenze cliniche che non sarebbe in grado di valutare pienamente: il sistema così delineato sembrerebbe quindi debitore di una cultura assicurativa di matrice statunitense e comporterebbe il rischio di ridurre il dialogo tra medico e paziente ad un rapporto rituale, finalizzato essenzialmente ad un trasferimento di responsabilità dal primo al secondo mediante un'informazione a ciò strumentale.

Per questo motivo, è essenziale che i formulari talvolta utilizzati rappresentino semplicemente un supporto esplicativo e che non sostituiscano in alcun modo un rapporto personale a cui devono restare estranei la sudditanza psicologica del paziente ed i comportamenti consuetudinari del medico.

Analogamente, è necessario sottolineare che la formalizzazione del consenso non può comunque comportare un temperamento del livello di responsabilità qualificata che - come si vedrà nei successivi paragrafi - è richiesta al medico, né l'accettazione di un trattamento inadeguato o privo di giustificazione terapeutica, anche perché ciò darebbe luogo ad un accordo concluso in violazione dell'art. 5 c.c. e dell'art. 32 Cost.

La rimborsabilità dei farmaci prescritti *off label*
L'osservanza delle condizioni stabilite dall'art. 3, comma 2, della legge 94/1998 legittima il medico ad attuare una prescrizione al di fuori delle indicazioni approvate dal Ministero della salute, ma non comporta automaticamente l'assunzione da parte del Stato dell'onere del prezzo del farmaco.

Come è si è già accennato, infatti, la tematica del rimborso del costo dei farmaci da parte del Servizio Sanitario Nazionale è stata disciplinata *ex novo* dall'art. 8 della legge 537/1993, che ha abolito il prontuario terapeutico e ha designato la Commissione Unica del Farmaco come organo cui è rimessa, direttamente o indirettamente, la definizione dell'*an* e del *quantum* del contributo statale sull'acquisto del farmaco: in questo contesto, le specialità medicinali sono state suddivise nelle classi A e C, dovendosi includere nella prima - caratterizzata dal privilegio della totale rimborsabilità del costo - esclusivamente i farmaci essenziali, di provata efficacia e destinati a patologie croniche.

L'oggettiva rigidità del sistema, contrassegnato da ripartizioni comunque necessariamente schematiche e dall'elevata discrezionalità della Commissione Unica del Farmaco, è stata poi transitoriamente mitigata dal d.l. 419/1994 - che, all'art. 3, comma 3, aveva previsto l'obbligo per il Servizio Sanitario Nazionale di garantire all'assistito la gratuità dei farmaci di classe C, quando ciò fosse necessario in considerazione della durata o della cronicità della patologia in questione - e soprattutto da una cospicua giurisprudenza della Suprema Corte, intervenuta in questo ambito con frequenti pronunce innovative ed opportunamente creative.

La Cassazione, infatti, nel corso degli ultimi anni ha consolidato un orientamento giurisprudenziale - saltuariamente insidiato dalle aberranti deviazioni di talune minoritarie decisioni di merito, espresse in connessione con il «caso Di Bella» - in base al quale, in ossequio al fondamentale diritto alla salute sancito dall'art. 32 Cost., la somministrazione gratuita di un farmaco escluso dalla classe A deve essere comunque posta a carico del Servizio Sanitario Nazionale, in deroga alle determinazioni della Commissione Unica del Farmaco, qualora essa risulti indispensabile per la cura di gravi sindromi che esigono terapie prolungate (9).

Su un impianto giurisprudenziale ancora in via di strutturazione definitiva si è inoltre inserita l'azione del legislatore che, stimolato anche dall'emergenza e dall'emozione suscitate dall'AIDS e dalla crescente pressione delle associazioni di pazienti, ha abbozzato un primo regime normativo finalizzato a disciplinare la cosiddetta «som-

Note:

(8) Nell'ambito delle sperimentazioni cliniche la sottoscrizione del consenso informato da parte del paziente costituisce invece un requisito obbligatorio, come chiarito dalle *Good Clinical Practices*, recepite dal d.m. 15 luglio 1997.

(9) In questo senso si vedano, tra le altre, Cass., sez. lav., 14 febbraio 2000, n. 1665, in *Foro it.*, 2000, I, 1137, e Cass., sez. lav., 23 febbraio 2000, n. 2034, *id.*, 2000, I, 1515, entrambe con nota di Lanotte.

Il medesimo orientamento, peraltro, è già presente in Cass., sez. un., 12 giugno 1997, n. 5297, in *Foro it.*, 1997, I, 2075; Cass., sez. lav., 3 ottobre 1996, n. 8661, *id.*, 1996, I, 3331; Cass., sez. III, 11 settembre 1996, n. 8241, *id. Rep.*, 1998, voce *Sanità pubblica*, n. 425; Cass., sez. lav., 8 gennaio 1996, n. 65, *id.*, 1996, I, 2151; Cass., sez. lav., 9 giugno 1994, n. 5593, *id. Rep.*, 1995, voce cit., n. 380; Cass., sez. lav., 22 aprile 1994, n. 3870, *id.*, 1995, I, 577.

ministrazione compassionevole» dei farmaci, limitatamente agli aspetti finanziari ad essa correlati: con l'art. 1, comma 4, del d.l. 536/1996, poi convertito nella legge 648/1996, si è infatti stabilita l'erogazione a carico del Servizio Sanitario Nazionale di quei medicinali innovativi già autorizzati in altri Stati ma non in Italia, ovvero non ancora autorizzati ma già sottoposti a sperimentazione, ovvero da utilizzare per un'indicazione diversa da quella già approvata, a condizione che «non esista una valida alternativa terapeutica» ed essi siano stati preventivamente inseriti in un elenco specificamente predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione Unica del Farmaco, fino ad un ammontare annuo complessivo di spesa pari a trenta miliardi di lire (10).

Nell'ambito della più generale fattispecie della prescrizione di medicinali *off label*, il legislatore d'urgenza ha individuato, quindi, un'ipotesi particolarmente circoscritta, configurabile soltanto laddove si verificano condizioni espressamente indicate di carattere medico e finanziario: in relazione ad una situazione riconosciuta come statisticamente residuale, si è così introdotta una regolamentazione specifica e di maggior dettaglio, finalizzata ad evitare che l'emotività contingente potesse travolgere in modo acritico e generalizzato i presupposti di valutazione scientifica che legittimano l'introduzione del farmaco sul mercato, e diretta altresì a circoscrivere ai casi realmente compassionevoli le fattispecie entro cui sia lo Stato a doversi fare eccezionalmente carico del prezzo di medicinali non ancora autorizzati, e quindi non compiutamente vagliati sotto il profilo del rapporto costo-beneficio (11).

Nel quadro di una dialettica così articolata, la conciliazione tra la regola e la deroga, così come la compatibilità con l'art. 32 Cost., risulta chiarita in modo esauriente dalla sentenza della Pretura di Milano del 16 maggio 1999 (12), che riconosce alla disciplina testé delineata un'apertura ed un'elasticità idonee a tutelare il diritto alla salute, il diritto all'erogazione gratuita del farmaco ed anche la necessità dell'accertamento della non dannosità e dell'efficacia del farmaco stesso, senza che la valorizzazione della centralità del primo comporti il superamento di qualsiasi filtro tecnico-scientifico, e senza che lo Stato si debba obbligatoriamente fare carico di ogni eventuale richiesta del paziente, entrando così «in quel vasto campo che va da quello che è possibile che sia utile a quello che è percepito soggettivamente come vantaggioso fino ... alle ostriche e champagne, come mezzo per la tutela della salute nella componente psichica. Un campo nel quale non si riesce a individuare un criterio che interrompa questo *continuum* che giunge fino al puro desiderio».

Il sistema delineato dal d.l. 536/1996 è stato quindi implementato dal già menzionato Provvedimento della Commissione Unica del Farmaco del 17 gennaio 1997, che ha indicato i criteri ed i requisiti per l'inserimento dei farmaci nell'elenco, individuando nella stessa Commissione, nelle associazioni di pazienti, nelle società

scientifiche e negli organismi sanitari pubblici o privati i soggetti legittimati ad attuare la proposta ed a presentare la documentazione necessaria per consentire l'ammissione della specialità medicinale alla rimborsabilità, nei limiti garantiti dalla disponibilità annua del fondo; il decreto ministeriale del 11 febbraio 1999 ha poi finalmente dato attuazione all'art. 25 comma 7 del d.lgs. 178/1991, stabilendo la regolamentazione per l'importazione sul territorio nazionale, su richiesta del medico, dei prodotti autorizzati esclusivamente all'estero, mentre il successivo provvedimento del 3 giugno 1999 ha poi stabilito che la permanenza nell'elenco deve essere mantenuta dalla Commissione in coerenza con il protrarsi delle esigenze di fatto che ne avevano giustificato l'inserimento iniziale.

In questo contesto, giova sottolineare che il provvedimento del 17 gennaio 1997 - intendendo garantire almeno l'accertamento del profilo di sicurezza del prodotto - condiziona l'inclusione dell'elenco all'avvenuto completamento degli studi clinici di fase I e II (13), ed inoltre subordina la prescrizione del medico alla manifestazione del consenso informato da parte del paziente, al fine di assicurare la piena consapevolezza di quest'ultimo in merito all'incompleta valutazione del medicinale a cura del Ministero della salute.

Nel suo insieme, dunque, si configura un assetto complessivo nel quale si può individuare, da una parte, un'ampia, seppur condizionata, facoltà del medico di prescrivere la cura ritenuta più appropriata, dall'altra un'adesione da parte dello Stato, ed una conseguente accettazione dei relativi oneri finanziari, soltanto nelle ipotesi in cui siano stati soddisfatti i requisiti sostanziali e formali indicati dal d.l. 536/1996 e dai successivi provvedimenti ministeriali, in via di eccezione rispetto ad

Note:

(10) Su questo argomento, cfr. Massimino, *I profili giuridici della somministrazione compassionevole dei farmaci*, in *Sanità pubblica*, 2000, 1129.

(11) Occorre peraltro ricordare che, accanto alla fattispecie di ordine generale di cui all'art. 1 comma 4 del d.l. 536/1996, poi convertito nella legge 648/1996, la normativa ha individuato, per un arco temporale definito, un'altra ipotesi di erogazione a carico dello Stato di farmaci utilizzati per indicazioni non registrate, prevedendo, all'art. 1 del d.l. 186/1998, convertito nella legge 257/1998, la somministrazione gratuita dei medicinali prescritti all'interno della sperimentazione collegata al multitrattamento Di Bella, alle condizioni e nei limiti finanziari ivi precisati. Va osservato che la norma ora citata fa seguito alla sentenza della Corte cost. n. 185 del 26 maggio 1998, che aveva dichiarato l'illegittimità costituzionale del combinato disposto dell'art. 2 comma 1 e dell'art. 3 comma 4 della legge 94/1998 nella parte in cui non prevedevano l'erogazione a carico del Servizio Sanitario Nazionale dei medicinali impiegati nel multitrattamento Di Bella, a favore di quanti versassero in condizioni di insufficienti disponibilità economiche, secondo criteri che il legislatore avrebbe dovuto stabilire in conformità alla medesima sentenza.

(12) Per il testo integrale della sentenza in argomento, cfr. *Foro it.*, 2000, I, 1138.

(13) Il Provvedimento in questione introduce indubbiamente un'autolimitazione della Commissione Unica del Farmaco rispetto alla maggiore discrezionalità che sembrava riconoscerle il d.l. 536/1996; come si è già osservato, la medesima restrizione è stata poi confermata dal d.l. 23/1998.

una prassi che impone l'ultimazione della valutazione regolatoria e la collocazione del farmaco nella classe A come presupposto necessario per la sua rimborsabilità (14). Ed è a questo assetto, quindi, che va a ricollegarsi l'art. 3, comma 4, della legge 94/1998, il quale stabilisce che il ricorso del medico alla facoltà di prescrivere farmaci *off label* non costituisce «riconoscimento del diritto del paziente alla erogazione dei medicinali a carico del Servizio Sanitario Nazionale, al di fuori dell'ipotesi disciplinata dall'art. 1, comma 4, del d.l. 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648 (15)». Non essendoci coincidenza e sovrapposibilità delle circostanze di fatto che giustificano la prescrizione *off label* e quella compassionevole, e potendosi anzi considerare la seconda quale una sottocategoria della prima, la rimborsabilità del farmaco utilizzato al di fuori delle indicazioni ministeriali può essere dunque accordata soltanto nell'ambito della fattispecie più ristretta, cioè quando non esistano valide alternative terapeutiche ed il medicinale sia già stato incluso nell'elenco annualmente predisposto dalla Commissione Unica del Farmaco, sempre che siano rispettati i limiti di copertura finanziaria definiti dalla legge 648/1996.

Ciò implica che il paziente sia tenuto a farsi direttamente carico del prezzo del farmaco qualora la prescrizione del medico si riferisca ad un'indicazione terapeutica, una via o modalità di somministrazione o di utilizzazione diverse da quelle approvate dal Ministero della salute e non ricorrano le peculiari condizioni cui è subordinata la somministrazione compassionevole (16).

La responsabilità del medico per violazione amministrativa originata da prescrizioni di medicinali *off label*

La vigente normativa non si limita a stabilire le regole cui deve soggiacere la prescrizione di medicinali al di fuori delle indicazioni autorizzate dal Ministero della salute, ma indica anche le sanzioni applicabili qualora il medico contravvenga alla specifica disciplina legislativa, sia prescrivendo un farmaco *off label* al di fuori dei vincoli normativi, sia addossandone indebitamente l'onere a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

In particolare, il comma 4 dell'art. della legge 94/1998 stabilisce che «la violazione, da parte del medico delle disposizioni del presente articolo è oggetto del procedimento disciplinare ai sensi del decreto legislativo del Capo provvisorio dello Stato 13 settembre 1946, n. 233.»

Il rinvio attuato dal comma 4 si riferisce al testo che regola la ricostituzione degli ordini delle professioni sanitarie e la disciplina dell'esercizio delle medesime professioni, attribuendo al Consiglio direttivo di ciascun ordine e collegio l'esercizio del potere disciplinare nei confronti dei sanitari iscritti all'albo (art. 3 lett. f), con possibilità di appello avverso le decisioni degli organismi giudicanti che giungono fino al ricorso alle Sezioni Unite della Corte di cassazione, ai sensi dell'art. 362 c.p.c.

In tempi più recenti, il Governo ha provveduto ad emanare il d.l. n. 32 del 3 marzo 2003 che, nel dettare «disposizioni urgenti per contrastare gli illeciti nel settore sanitario», all'art. 1, comma 1, attribuisce ad un'autorità amministrativa da designare con apposito regolamento del Ministero della salute l'onere di comminare - sulla base anche della sola colpa grave - «una sanzione amministrativa pecuniaria non inferiore nel minimo a 50.000 Euro e non superiore nel massimo a venti volte il prodotto, il profitto o il prezzo della violazione commessa, ai professionisti sanitari dipendenti dal Servizio Sanitario Nazionale o con esso convenzionati ... i quali, nello svolgimento delle funzioni o del servizio, effettuano prescrizioni farmaceutiche ... non pertinenti per

Note:

(14) Nel quadro della progressiva definizione dei principi che disciplinano il diritto del cittadino alla gratuità delle cure farmacologiche, occorre riconoscere l'importanza del contributo fornito dalla Corte costituzionale in via di interpretazione dell'art. 32 Cost. che, dopo essere stata inizialmente considerato quale «norma meramente programmatica», è stato poi identificato come fonte del diritto alla tutela della salute in termini pieni ed assoluti; successivamente, l'espansione potenzialmente illimitata della portata dell'art. 32 Cost. è stata inquadrata in ragione del carattere «finanziariamente condizionato» che è stato riconosciuto al diritto del cittadino, rintracciabile nell'ambito del ragionevole bilanciamento con altri interessi costituzionali rilevanti, tra i quali emerge il contenimento della spesa pubblica, implicitamente sostenuto dall'art. 97 Cost. sul buon andamento della pubblica amministrazione: a questo proposito, è emblematica la sentenza n. 356 del 23 luglio 1992, nella quale si afferma che «in presenza di un'inevitabile limitatezza delle risorse finanziarie, non è consentito poter spendere senza limite, avendo solo riguardo ai bisogni, quale ne sia la gravità e l'urgenza; al contrario, occorre commisurare la spesa alle effettive disponibilità finanziarie, le quali condizionano la quantità ed il livello delle prestazioni finanziarie». In tempi più recenti, la Corte costituzionale è giunta ad affermare che la selezione ed il contenimento legislativo degli interessi comunque rilevanti non deve essere tuttavia tale da pregiudicare il «nucleo minimo essenziale» del diritto in questione, configurabile come una soglia di interventi che le istituzioni devono garantire a prescindere dai costi, rimanendo altrimenti vulnerata la sfera giuridica soggettiva che l'art. 32 Cost. ha inteso tutelare in relazione al bene salute; in questo senso, si possono richiamare la già citata sentenza n. 185/98 e la sentenza n. 309 del 16 luglio 1999 (cfr. Cilione, *Diritto sanitario*, Bologna, 2003, 20).

L'oscillazione tra la tendenza a creare un sistema chiuso di farmaci erogabili a carico del Servizio Sanitario Nazionale alle condizioni dettate dal legislatore, e quella contrapposta, che mira ad estendere il diritto alla fruizione gratuita dei medicinali al di là delle classificazioni normative e regolatorie rappresenta quindi la testimonianza della più generale difficoltà di bilanciare la tutela di interessi e diritti divergenti nell'interpretazione dell'art. 32 Cost. e degli altri principi costituzionali che con questo interferiscono.

(15) In realtà, va sottolineato la rigidità dell'art. 3 comma 4 della legge 94/1998 è stata parzialmente e specificamente mitigata in relazione alla sperimentazione del multitrattamento Di Bella, nei limiti e nei termini già descritti nella nota 11.

(16) Il principio ora evidenziato è espresso anche dal comunicato della Commissione Unica del Farmaco relativo all'ambito di applicazione dell'art. 1 comma 4 d.l. 536/1996, convertito dalla legge 648/1996, pubblicato sulla G.U. n. 155 del 4 luglio 2002, nel quale si ribadisce che, in caso di trattamento di singoli pazienti con specialità medicinali registrate per altre indicazioni terapeutiche ai sensi dell'art. 3 comma 2 della legge 94/1998, gli oneri conseguenti sono a carico dei pazienti stessi, salvo che essi siano ricoverati in una struttura pubblica o privata accreditata, dovendosi in tal caso considerare la tariffa del ricovero comprensiva del costo del trattamento farmacologico praticato.

tipologia o quantità con la patologia di riferimento ..., cagionando danno alle aziende sanitarie locali e ospedaliere»; al comma 3 si stabilisce poi che il provvedimento sanzionatorio debba essere comunicato al competente ordine o collegio professionale per l'eventuale sospensione dall'esercizio della professione o per la radiazione dall'albo.

Nell'ambito di una normativa d'urgenza frettolosamente elaborata sull'onda di un presunto scandalo collegato ai rapporti tra industria farmaceutica e medici, la tematica delle prescrizioni dei medicinali *off label* viene dunque ad essere ancora una volta trattata dal legislatore al di fuori di un quadro organico e sistematico, che consideri tutte le criticità inerenti ad una prassi curativa largamente diffusa, e viene così inserita in un contesto repressivo che l'accomuna in modo indiscriminato a realtà totalmente eterogenee, quali la richiesta di rimborsi non dovuti o l'attuazione di ricoveri ingiustificati.

Nella prospettiva delineata dall'art. 1, comma 1, del d.l. 32/2003 l'inosservanza delle condizioni per la prescrizione fuori indicazione stabilite dalla legge 94/1998 e, soprattutto, l'attribuzione dell'onere del prezzo del farmaco a carico del Servizio Sanitario Nazionale al di fuori dell'ipotesi disciplinata dall'art. 1, comma 4, del d.l. 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648 configurano automaticamente una violazione amministrativa, pesantemente sanzionabile per una colpa grave che è individuabile *in re ipsa*, in quanto connaturata all'inosservanza della normativa stessa.

Sembra quindi prevalere un criterio di rilevazione meccanicistica della non pertinenza della prescrizione e della violazione delle regole generali sulla rimborsabilità dei farmaci, senza che sia espressamente prevista una deroga in ragione delle particolari circostanze terapeutiche e delle condizioni soggettive del paziente che, in base alle precedenti normative ed alle già richiamate pronunce giurisprudenziali, potrebbero giustificare la prescrizione *off label* dei farmaci e l'assegnazione allo Stato dell'obbligo di rimborsarne il prezzo.

In ogni caso, soprattutto in seguito alle reazioni delle associazioni di categoria dei medici, il d.l. 32/2003 - che conteneva anche altri inasprimenti sanzionatori - non è stato convertito in legge, né reiterato alla sua scadenza.

La responsabilità civile del medico per prescrizioni di medicinali *off label*

Una volta definiti i contorni normativi che disciplinano la tematica delle prescrizioni di farmaci fuori indicazione, è possibile passare ad esaminare la tematica più specifica delle responsabilità connesse, per poi giungere a considerare quale danno possa assumere un reale rilievo nella problematica in questione.

D'altra parte, nei precedenti paragrafi si è cercato anche di chiarire come la stessa giurisprudenza abbia avuto occasione di pronunciarsi sulla tematica dell'erogazione

dei farmaci non registrati a carico del Servizio Sanitario Nazionale, dando luogo ad un'interpretazione dell'art. 32 Cost. e delle normative citate fluida ed oggetto di rivisitazioni ed assestamenti.

Per contro, non è rintracciabile una linea interpretativa altrettanto estesa che possa consentire di individuare un orientamento della giurisprudenza, quand'anche alterno e discontinuo, in relazione alle responsabilità che possono insorgere in capo al medico qualora prescriva medicinali per indicazioni terapeutiche non ancora approvate dal Ministero della salute.

Sotto questo profilo, un richiamo alla tematica in questione si rinviene in una sentenza delle Sezioni Unite della Suprema Corte, nella quale - nel contesto di una pronuncia emessa a seguito di un ricorso proposto da un professionista contro una decisione della Commissione Centrale per gli esercenti le professioni sanitarie - si richiama l'art. 19 del codice deontologico dei medici, per evidenziare che il ricorso a terapie nuove è ammissibile soltanto nell'ambito della sperimentazione clinica, mentre deve reputarsi riprovevole qualsiasi differente utilizzazione (17).

Sebbene si trattasse di una situazione che non richiedeva alla Cassazione un particolare approfondimento della tematica in questione, affrontata più che altro in via incidentale, l'orientamento che traspare dalla sentenza sembra improntato ad una rigorosa difesa dell'ortodossia terapeutica, all'insegna di una netta separazione di adempimenti, modalità di attuazione e finalità tra la cura farmacologica autorizzata dal Ministero ed ordinariamente prescrivibile dal medico, ed i diversi trattamenti non approvati, perseguibili se ed in quanto riconducibili nelle regole della sperimentazione clinica.

A fronte dell'assenza di pronunce giurisprudenziali - stante la diffusione che, nella realtà concreta, assumono comunque la prescrizione e l'utilizzo di farmaci per indicazioni non autorizzate -, può essere allora utile esaminare gli ambiti di responsabilità che possono scaturire da una terapia priva dell'avallo regolatorio, valutando i profili che coinvolgono l'ente e gli operatori sanitari che concretamente attuano le cure in questione, quando sia riscontrabile un danno addebitabile ad omessa o carente diligenza, perizia o prudenza, «ovvero per inosservanza di leggi, regolamenti, ordini o discipline» (art. 43 c.p.), come potrebbe accadere in caso di violazione della normativa esposta nei precedenti paragrafi.

A questo proposito, alla luce della possibilità di ricondurre anche l'attività curativa in argomento nel più ampio alveo del contratto d'opera professionale, si può certamente sostenere la sostanziale applicabilità ad essa delle medesime categorie interpretative elaborate in relazione alla ordinaria relazione tra struttura sanitaria e paziente, che genera in capo alla prima una responsabilità

Nota:

(17) Cfr. Cass., sez. un., 19 febbraio 1997, n. 1532, in *Foro it. Rep.*, 1997, voce *Professioni intellettuali*, n. 212.

contrattuale per i danni originati da una non diligente esecuzione delle prestazioni (18).

Conseguentemente, ove ricorra quest'ultima ipotesi, l'ente pubblico o privato è in tal caso direttamente inadempiente rispetto all'obbligazione di cura in ossequio a quanto disposto dall'art. 1228 c.c. e, per il principio dell'immedesimazione organica, deve quindi rispondere per fatto del proprio dipendente assunto con rapporto di pubblico impiego o con contratto di lavoro privato, dovendosi d'altra parte ritenere che la discrezionalità dell'attività professionale tipica del medico non sia di per sé incompatibile con un vincolo di subordinazione e con le conseguenze che da questo discendono in termini di responsabilità.

Una volta raggiunte queste conclusioni relativamente alla struttura, si può allora evidenziare che gli stessi orientamenti - in questo caso più controversi - elaborati dalla dottrina e dalla giurisprudenza per l'analisi della responsabilità diretta del medico nelle ordinarie prestazioni terapeutiche possono essere adottati per analogia anche in relazione a quelle terapie che prevedano l'utilizzo di medicinali al di fuori delle indicazioni autorizzate.

Senza dilungarsi eccessivamente sulla tematica più generale, giova qui ricordare che il dibattito *de quo* vede confrontarsi due divergenti orientamenti giurisprudenziali, il primo dei quali - come conseguenza del rapporto contrattuale esistente tra l'ente e il paziente - circoscrive al medico dipendente, a titolo personale, la sola responsabilità aquiliana; accanto a questa interpretazione se ne può tuttavia contrapporre un'altra che, sottolineando la rilevanza della relazione privatistica in essere tra la struttura ed il paziente, nonché l'aspettativa di servizio che quest'ultimo vanta nei confronti del medico, accomuna l'ente ed il sanitario nella responsabilità contrattuale (19).

La possibilità di attribuire anche al medico una responsabilità personale di tipo contrattuale, d'altra parte, è stata recentemente affermata dalla Suprema Corte anche sulla base di una diversa traiettoria argomentale, che recepisce la categoria del «rapporto contrattuale di fatto o da contatto sociale», in considerazione della quale sarebbe possibile separare la fonte dall'obbligazione che ne deriva, potendo quest'ultima «essere sottoposta alle regole proprie dell'obbligazione contrattuale, pur se il fatto generatore non è il contratto (20)».

Si delinea così un quadro complessivo all'interno del quale l'esigenza di non limitare la tutela del paziente nel rapporto con il medico alle sole circostanze in cui sia riscontrabile una responsabilità originata dalla violazione del principio *alterum non laedere* suggerisce al giurista l'elaborazione di schemi interpretativi che fondano la responsabilità contrattuale del professionista su presupposti teorici innovativi, anche se non sempre totalmente convincenti, stante la difficoltà di definire con chiarezza i contorni della nuova categoria e le condizioni per cui il contatto di fatto tra medico e paziente può dare luogo a rapporti obbligatori vincolanti per il medico, rispetto a

quelle che, invece, determinano l'irrelevanza della relazione instaurata (21).

In estrema sintesi, secondo la Suprema Corte la responsabilità da contatto sociale troverebbe il proprio fondamento nella possibilità di dissociare la fonte dell'obbligazione - individuata ai sensi dell'art. 1173 c.c. - e l'obbligazione che ne scaturisce, che è sottoposta alle regole tipiche dell'obbligazione contrattuale, sebbene generata da un fatto diverso dal contratto; nella fattispecie esaminata dalla Cassazione, infatti, non potrebbe essere applicabile la responsabilità extracontrattuale, poiché questa

Note:

(18) Tra le tante decisioni in questo senso, cfr. Cass., sez. III, 8 marzo 1979, n. 1716; Cass., sez. III, 21 dicembre 1978, n. 6141; Cass., sez. III, 26 marzo 1990, n. 2428; Cass., sez. III, 13 marzo 1998, n. 2750; Cass., sez. III, 7 ottobre 1998, n. 9911, quest'ultima in *Foro it.*, 1998, I, 3520; Cass., sez. III, 8 maggio 2001, n. 6386; secondo l'orientamento espresso dalla Suprema Corte, l'accettazione del paziente, ai fini del ricovero o di una visita ambulatoriale, comporta la conclusione di un contratto d'opera professionale tra il paziente e l'ente ospedaliero, il quale assume a proprio carico, nei confronti del malato l'obbligazione di compiere l'attività diagnostica e la conseguente attività terapeutica in relazione alla specifica situazione patologica del paziente preso in cura.

Nel senso di una responsabilità dell'ente a titolo contrattuale per il danno provocato dal medico in esso operante, quand'anche non appartenente all'organizzazione aziendale della casa di cura cfr. Cass., sez. III, 8 gennaio 1999, n. 103, in questa *Rivista*, 1999, 779, con nota di De Matteis.

Cfr. anche D'Orazio, *Brevi considerazioni sul contratto atipico di ospedalità*, in *Arch. civ.*, 1997, 7; Santilli, *La responsabilità dell'ente ospedaliero pubblico*, in *Aa.Vv.*, *La responsabilità medica*, 1982, 181; Clarich, *La responsabilità del medico nelle strutture sanitarie pubbliche*, ivi, 175 ss.; Coppari, *Riflessioni in tema di responsabilità dell'ente per fatto dannoso del dipendente*, in *Foro it.*, 1993, I, 264, nota a Trib. Lucca 18 gennaio 1992.

(19) Per la prima tendenza cfr., da ultimo, Cass., sez. III, 20 novembre 1998, n. 11743, in *Foro it. Rep.*, 1998, voce *Professioni intellettuali*, n. 165; Cass., sez. III, 13 marzo 1998, n. 2750, *id.*, 1998, I, 3521; Trib. Orvieto 15 maggio 1997, *id. Rep.*, 1998, voce cit., n. 74, e, in *estenso*, in *Rass. giur. Umbra*, 1997, 732, con nota di Fiore; Cass., sez. III, 26 marzo 1990, n. 2428, *id. Rep.*, 1991, voce cit., n. 106, e, in *estenso*, in *Giur. it.*, 1991, I, 1, 600, con nota di Carusi; per il secondo orientamento, cfr. Cass., sez. III, 2 dicembre 1998, n. 12233, in questa *Rivista*, 1999, 777, con nota di De Matteis; Cass., sez. III, 1 dicembre 1998, n. 12195, in *Foro it.*, 1999, I, 77, con note di Dalfino e Palmieri.

(20) Cfr. Cass., sez. III, 22 gennaio 1999, n. 589, in *Foro it.*, 1999, I, 3332, con note critiche di Di Ciommo, *Note critiche sui recenti orientamenti giurisprudenziali in tema di responsabilità del medico ospedaliero* e Lanotte, *L'obbligazione del medico dipendente è un'obbligazione senza prestazione o una prestazione senza obbligazione*; la medesima sentenza è inoltre in questa *Rivista*, 1999, 294, con nota di V. Carbone, *La responsabilità del medico ospedaliero come responsabilità da contatto*; in *Corr. giur.*, 1991, 441, con commento di Di Majo, *L'obbligazione senza prestazione approda in Cassazione*; in *Resp. civ.*, 1999, 661, con nota di Forziati, *La responsabilità contrattuale del medico dipendente: il contatto sociale conquista la Cassazione*.

(21) Sul vasto dibattito dottrinale in materia di rapporti obbligatori senza obbligo primario di prestazione nascente da contratto, Betti, *Teoria generale delle obbligazioni*, vol. III, Milano, 1954, 117; Funaioli, *I rapporti di fatto in materia contrattuale*, in *Annali Ferrara*, vol. X, 1950-1952; Campagna, *I negozi di attuazione e la manifestazione dell'intento negoziale*, Milano, 1958, 139 ss.; Ricca, *Sui cosiddetti rapporti contrattuali di fatto*, Milano, 1965, 33 ss., che critica l'ipotesi del «contatto sociale»; Franceschelli, *I rapporti di fatto*, Milano, 1984, 211 ss.; Bigotti, *I contratti di fatto*, in *Alpa e Bessone, I contratti in generale*, in *Giur. sist. dir. civ. comm.*, fondata da Bigiavi, Torino, 1991, vol. I, 411 ss.; Sacco, *Il contratto di fatto*, in *Tratt. di diritto privato*, diretto da P. Rescigno, vol. X, II ed., Torino, 1995, 54 ss.

non deriva dalla violazione di obblighi, ma dalla lesione delle altrui situazioni giuridiche. D'altra parte, la traiettoria argomentativa indicata sembrerebbe rivelarsi particolarmente pertinente in relazione alle prestazioni di chi svolga una professione protetta (art. 348 c.p.), avente ad oggetto beni costituzionalmente garantiti come la salute: in questo caso, infatti, la coscienza sociale e l'ordinamento giuridico richiedono al professionista lo svolgimento di un *facere* comunque contrassegnato da quel livello minimo di perizia che rappresenta il presupposto necessario dell'abilitazione ottenuta, al di là dell'esistenza di un contratto che possa costituire il movente dell'attività prestata. In altri termini, l'esercizio di un servizio di pubblica necessità non potrebbe assumere differente fisionomia a seconda che vi sia, o non, alla base un contratto d'opera professionale, dovendosi certamente ritenere che, in assenza di tale vincolo, il paziente non potrebbe pretendere la prestazione sanitaria dal medico operante in una struttura sanitaria, ma che, comunque, il contenuto della prestazione, così come le correlate responsabilità, non possa variare qualora il professionista intervenga perché a ciò tenuto nei confronti del proprio ente datore di lavoro.

Indipendentemente da valutazioni più accurate sulla tematica complessiva, è utile ricordare che, tra i doveri professionali posti a carico del medico, accanto alla prestazione terapeutica assume certamente un significato pregnante l'obbligo di informare compiutamente il paziente - obbligo cui la dottrina e giurisprudenza riconoscono un'autonoma valenza contrattuale ed un connesso dovere di adempimento secondo diligenza (22) -, e che esso diventa centrale in caso di somministrazione di cure farmacologiche *off label*, come condizione indispensabile cui è subordinata la validità del consenso ad un trattamento sanitario atipico e come parte integrante della prestazione contrattualmente dovuta.

Se questo è - sia pure in termini necessariamente approssimativi - il contesto generale in materia di responsabilità del medico nell'ambito delle prestazioni ordinarie, diventa allora essenziale valutare più specificamente come la gradazione della colpa assuma rilevanza nella fattispecie della prescrizione *off label*, ed a tal fine il primo elemento testuale da cui procedere è sicuramente individuabile nell'art. 1176, comma 2, c.c. che, applicato alla più generale attività del professionista, già di per sé esige, quale requisito necessario, un'ideale preparazione ed una attenzione scrupolosa nell'esecuzione della prestazione da parte del soggetto obbligato.

Tale norma deve essere tuttavia letta anche in correlazione con l'art. 2236 c.c., la cui centralità nell'ambito della tematica qui in esame è confermata dalla legittimità della sua applicazione al caso di specie indipendentemente dall'orientamento assunto in materia di responsabilità del medico, cioè sia nell'ipotesi in cui si ritenga attribuibile al professionista una responsabilità contrattuale, che in quella che affermi invece l'opportunità di adottare una tipologia extracontrattuale (23).

Come è noto, il tenore letterale dell'art. 2236 nei casi di problemi tecnici particolarmente difficili mira a limitare la responsabilità al dolo e alla colpa grave, mentre in via interpretativa è stato affermato che una simile limitazione assume esclusiva rilevanza in relazione a situazioni che impongano un elevato livello di competenza tecnica/perizia, ma non esonera rispetto ad eventuali difetti di prudenza e diligenza (24).

L'art. 2236 non può tuttavia essere interpretato isolatamente, ma deve essere in ogni caso collocato in un contesto normativo più ampio, che consenta di definire i profili di responsabilità specificamente inerenti alla fattispecie della prescrizione dei farmaci al di fuori delle indicazioni autorizzate.

Per questo motivo, il diritto del paziente alla tutela della propria integrità fisica e psichica suggerisce di estendere alla peculiare terapia farmacologica non autorizzata il medesimo carattere di *attività pericolosa ex art. 2050 c.c.* che la dottrina ha riconosciuto alla sperimentazione clinica, dal quale deriva su tutti gli attori in essa coinvolti l'onere supplementare di provare di «avere adottato tutte le misure idonee ad evitare il danno (25)».

È vero, infatti, che la scelta del medico di attuare un trattamento non ancora approvato dal Ministero della salute colloca la cura in un'area concettualmente contigua - soprattutto dal punto di vista del paziente - a quella tipica degli studi clinici, imponendo al professionista un'attenta valutazione preventiva in merito alla reale necessità dell'opzione curativa in via di adozione e, successivamente, un'accurata sorveglianza in ordine al suo svolgimento.

In questa prospettiva ermeneutica, allora, è certamente utile la lettura dell'art. 2236 in combinato disposto con l'art. 2050, che stabilisce un'inversione dell'onere della prova in merito all'avvenuta adozione di tutte le misure idonee ad evitare il danno quando questo si sia determinato nell'esercizio di attività pericolosa, venen-

Note:

(22) Cfr. Martorana, *Considerazioni su informazione del paziente e responsabilità medica*, in *Resp. civ. prev.*, 1997, 383; Bianca, *Diritto Civile*, 3, *Il contratto*, Milano, 1984, 168. Cfr. inoltre Cass., sez. III, 23 maggio 2001, n. 7027.

(23) In merito alla possibilità di estendere i criteri di definizione della responsabilità dall'ambito contrattuale a quello extracontrattuale cfr. Cass., sez. III, n. 1544/1981; Cass., sez. III, n. 1282/1971.

(24) Cfr. Zana, *Responsabilità del professionista*, in *Enc. giur. Treccani*, Roma; Corte cost. n. 73/166; ed inoltre Cass., sez. III, 22 gennaio 1999, n. 589, *cit.*, Cass., sez. III, 19 maggio 1999, n. 4852, in questa *Rivista*, 1999, 1104, con nota di Comandè; in *Foro it.*, 1999, I, 2874, con nota di Filograna.

Giova inoltre segnalare che l'orientamento giurisprudenziale è sempre più indirizzato verso una riduzione dei margini di applicabilità della limitazione di responsabilità prevista dall'art. 2236 c.c., che ha carattere di straordinarietà relativamente a problematiche che non è stato ancora possibile approfondire sotto il profilo scientifico: in questo senso, cfr. Cass., sez. III, n. 6318/2000, in *Sole Sanità*, 20, 2000, 28.

(25) In questo senso si esprime Santosuosso, *Libertà di cura e libertà di terapia*, Milano, 1998, 79.

dosi così ad includere necessariamente tra le cautele obbligatorie da parte del medico un livello di diligenza elevato e commisurato alla pericolosità del servizio in questione.

Il raccordo sistematico con l'art. 2050 conduce quindi ad un'interpretazione dell'art. 2236 che, nella fattispecie concreta, lungi dal ridimensionare la responsabilità del medico, contribuisce a collocarla su un piano che presuppone il diritto del paziente a ricevere consapevolmente prestazioni di alto contenuto professionale, individuate dal sanitario dopo che siano state responsabilmente escluse le alternative tradizionali, e da questo attuate sulla base di una diligenza coerente con la criticità ad esse connaturata.

In altri termini, la lettura dell'art. 2236 nel contesto di una prestazione sanitaria connotata da intrinseca difficoltà consente di affermare *a fortiori* la fondatezza di quell'autorevole dottrina che individua in tale norma l'obbligo del professionista di agire con cura corrispondente alla rilevante difficoltà della concreta fattispecie, al punto che la colpa grave postulata dall'art. 2236 come condizione per la responsabilità del medico sarebbe in realtà colpa lieve, ove valutata concretamente in relazione alla peculiarità del caso ed al livello professionale che esso esige (26).

Da questa complessivo percorso logico deriva quindi un oggettivo ridimensionamento di quel privilegio che, nella definizione della disciplina della responsabilità, il codice civile aveva accordato al professionista intellettuale, che viene sempre più equiparato all'imprenditore, qualora espliciti la sua attività in autonomia, ovvero al lavoratore dipendente, laddove agisca nell'ambito di una struttura organizzata (27).

A) La colpa; B) il danno ed il nesso di causalità rilevanti nelle prescrizioni *off label*

Alla luce del quadro teorico ora delineato in materia di responsabilità del medico, è quindi utile domandarsi come possa configurarsi concretamente l'elemento soggettivo e quale danno possa assumere reale rilevanza nella fattispecie in questione.

A) Relativamente al primo aspetto, assume un carattere sicuramente marginale - anche se non da escludere *a priori* ed in ogni caso - l'ipotesi del dolo eventuale, che si potrebbe, ad esempio, ravvisare qualora il medico intendesse valutare l'efficacia del farmaco in via sperimentale, senza osservare i principi etici e gli adempimenti previsti dalla normativa a tutela del paziente, potendosi in tal caso verificare, in ragione del danno effettivamente riportato da quest'ultimo, i reati di lesioni volontarie o, addirittura, di omicidio volontario.

Al di là delle situazioni di fatto residuali, è opportuno esaminare con maggiore attenzione come ed in quali circostanze possa concretamente configurarsi un atteggiamento colposo da parte del medico e, a questo scopo, l'analisi può essere semplificata alla luce dei requisiti e delle condizioni a cui la normativa subordina la legittimità

della prescrizione *off label*, come si è avuto modo di chiarire nei precedenti paragrafi.

In questo senso, infatti, l'esistenza di una disposizione di legge come l'art. 3, comma 2, della legge 94/1998 agevola sicuramente il lavoro dell'interprete, perché la violazione delle condizioni ivi elencate può determinare, già di per sé, una fattispecie di colpa «per inosservanza di leggi, regolamenti, ordini o discipline» (art. 43 c.p.), che - in linea di massima - si concretizza quale negligenza, imprudenza o imperizia professionale, qualora l'inosservanza dei precetti di legge si rifletta su scelte cliniche rivelatesi di fatto inadeguate, determinando una gradazione della colpa correlata anche alla gravità della infrazione normativa.

Rispetto a questa ricostruzione, l'unica ipotesi di violazione dell'art. 3, comma 4, che dà luogo a colpa ed a responsabilità contrattuale del medico indipendentemente da una deficienza di ordine clinico riguarda la problematica del consenso informato, la cui assenza «costituisce autonoma fonte di responsabilità qualora dall'intervento scaturiscano effetti lesivi, o addirittura mortali per il paziente, per cui nessun rilievo può avere il fatto che l'intervento sia stato eseguito in modo corretto» (28): in questo contesto saranno quindi applicabili gli artt. 1427 e ss. del codice civile, mentre un'informazione carente del paziente, cui abbia fatto seguito l'adesione al trattamento anomalo proposto dal medico, potrebbe comportare un rinvio alla disciplina in materia di vizi della volontà (29).

Relativamente agli altri requisiti indicati dall'art. 3, comma 4, è evidente che l'inosservanza di ciascuno di essi riveste un potenziale profilo di colpa professionale, che si potrebbe ravvisare laddove il paziente danneggiato dalla cura *off label* potesse essere altrimenti trattato con farmaci ed indicazioni già autorizzate dal Ministero della salute, ovvero non siano reperibili significativi dati scientifici che consentano - in base ad una valutazione condotta con un livello di diligenza commisurata alla criticità del caso concreto - di privilegiare un trattamento sperimentale rispetto ad uno già riconosciuto a livello regolatorio o, ancora, qualora l'impiego innovativo del medicinale non trovi riscontro ed avallo all'interno della letteratura scientifica internazionale.

Sotto questo profilo, l'inevitabile vaghezza della disposizione normativa obbliga, in caso di evento lesivo a dan-

Note:

(26) Giacobbe, *Professioni intellettuali*, Enc. dir., *passim*. Con specifico riferimento al medico ed alle cure sperimentali, cfr. Cass., sez. III, n. 1441/1979; App. Milano 10 aprile 1984, in *Resp. civ. prev.*, 1984, 398.

(27) In questo senso cfr. V. Carbone, *Il nuovo assetto giurisprudenziale della responsabilità del medico*, atti del convegno ITA su *La responsabilità delle strutture e degli operatori medico-sanitari*, Roma, 13-14 febbraio 2003.

(28) Cass., sez. III, 24 settembre 1997, n. 9374.

(29) Cfr. Sica, *La disciplina del consenso informato*, atti del convegno ITA su *La responsabilità delle strutture e degli operatori medico-sanitari*, Roma, 13-14 febbraio 2003.

no del paziente, ad un'attività di interpretazione che, al di là di un approfondimento dei profili giuridici, non può prescindere da una preliminare analisi medico-scientifica, finalizzata a valutare non solo le concrete condizioni cliniche del paziente prima e dopo la terapia, ma anche lo stato dell'arte generale in relazione alla patologia, l'idoneità e l'efficacia dei trattamenti adottati convenzionalmente (più rari, ad esempio, in ambito pediatrico o in relazioni alle patologie più gravi o meno diffuse), così come la credibilità delle cure alternative somministrate, da verificare secondo un'accurata indagine che esamini i protocolli clinici specificamente adottati a livello internazionale per casi analoghi a quello in discussione.

Ovviamente, quanto maggiore dovesse rivelarsi lo iato tra la migliore pratica clinica - quand'anche comprensiva di trattamenti farmacologici *off label* che, comunque, potrebbero concorrere a definire il cosiddetto «gold standard» della cura -, e la terapia adottata dal medico nel caso specifico, tanto più grave dovrebbe considerarsi la colpa in presenza di un evento lesivo del paziente.

Una simile valutazione rischia comunque di essere connotata da un considerevole margine di incertezza perché, al di là delle situazioni limite nelle quali la terapia adottata non trova alcun riscontro nell'ambito di pubblicazioni o di protocolli già approvati da comitati etici e scientifici dotati di autorevolezza, è immaginabile con maggior frequenza l'ipotesi in cui sia ravvisabile nella letteratura e nella pratica medica qualche analogo esperienza clinica, dovendosi in tal caso accertare se il livello di attendibilità scientifica del precedente rilevato e la sede di divulgazione prescelta possano essere tali da consentire di escludere una fattispecie di colpa qualora il trattamento farmacologico descritto sia reiterato al di fuori di una preventiva autorizzazione regolatoria.

Occorre poi sottolineare che, qualora la prescrizione *off label* sia attuata all'interno di una struttura ospedaliera, la responsabilità civile potrebbe essere estesa, oltre che al medico curante, anche in capo al primario, quand'anche operante in ambiente universitario, posto che «la responsabilità del malato» attribuitagli dall'art. 7 del d.p.r. 128/1969 implica che questi mantenga un'appropriatezza conoscenza dello stato clinico dei pazienti e «la vigilanza sull'attività» del personale sanitario, comprensiva anche dell'informazione e della verifica in merito alle cure intraprese dai medici: in questo contesto, si potrebbe ravvisare una responsabilità solidale del primario non solo quando il protocollo clinico rivelatosi inidoneo sia stato elaborato congiuntamente dai soggetti operanti all'interno del reparto o condiviso dal livello direttivo, ma anche quando il primario abbia ommesso di esercitare la necessaria attività di verifica sulle cure effettivamente operate dal personale sanitario, a meno che l'iniziativa intrapresa dal singolo medico non si configuri come un evento totalmente imprevedibile e deviante dalla prassi clinica approvata, e pertanto estraneo a qualsiasi logica di programmazione terapeutica.

Ciò si concilia con l'obbligo di definizione dei criteri dia-

gnostici e terapeutici che compete al primario, al quale - ai sensi dell'art. 20 d.p.r. 761/1979 - è rimesso anche l'obbligo di vigilare sulla loro esatta esecuzione da parte degli aiuti e degli assistenti (30).

B) Una volta individuati i parametri generali per la definizione della colpa in caso di prescrizione *off label*, occorre però tentare di circoscrivere quale evento lesivo a danno del paziente possa assumere rilevanza al fine di radicare concretamente la responsabilità civile del medico.

In primo luogo, qualora non siano stati preliminarmente osservati i requisiti stabiliti dall'art. 3, comma 2, della legge 94/1998, il professionista potrebbe essere chiamato a rispondere per il pregiudizio derivato al paziente a seguito di una reazione avversa (31) direttamente riconducibile all'utilizzo di un farmaco fuori indicazione, e non riscontrabile invece - quanto meno in termini statisticamente rilevanti - in un trattamento autorizzato, ove questo sia disponibile. In questa ipotesi, infatti, la valutazione regolatoria sul rapporto rischio-beneficio del trattamento deve inevitabilmente reputarsi ancora incompleta ed inidonea ad accertare l'incidenza statistica della reazione avversa e la sua effettiva rilevanza a fronte del beneficio curativo atteso.

In questo contesto, la scelta prescrittiva del medico non può quindi invocare la copertura esimente che scaturisce dal giudizio ministeriale, e ciò può essere vero, a maggior ragione, qualora l'assenza dell'autorizzazione ministeriale non sia stata supplita e vicariata, per quanto possibile, da una seria attività di informazione del paziente, impossibilitato quindi ad esprimere il proprio consenso rispetto ad un rischio potenziale ancora privo di un'adeguata verifica medica e statistica (32).

È evidente, infatti, che in una simile circostanza l'evento lesivo riportato dal paziente dovrebbe reputarsi totalmente estraneo al rischio connaturato alla terapia farmacologica considerata d'elezione in base alle risultanze regolatorie, ed il danno conseguente deriverebbe quindi

Note:

(30) In questo senso cfr., tra le altre, Cass., sez. III, 16 maggio 2000, n. 6318, in *Resp. civ. prev.*, 2000, 940, con nota di Gorgoni, *L'incidenza delle disfunzioni della struttura ospedaliera sulla responsabilità sanitaria*, ed in *Nuova giur. civ. comm.*, 2002, I, 193, con nota di Lepre, *La responsabilità civile del primario e del medico di fiducia dipendente della struttura ove si è verificato il danno*; inoltre, Cass., sez. III, 18 maggio 2001, n. 6822.

(31) Ai sensi dell'Allegato 1 del d.lgs. n. 95 dell'8 aprile 2003, per «reazione avversa» si intende la «risposta ad un farmaco che sia nociva e non intenzionale e che avvenga alle dosi normalmente usate nell'uomo per la profilassi, la diagnosi, la terapia o per ripristinare, correggere o modificare le funzioni fisiologiche», mentre la reazione avversa deve considerarsi grave quando «provoca la morte di un individuo, ne mette in pericolo la vita, ne richiede o prolunga l'ospedalizzazione, provoca disabilità o incapacità persistente o significativa, comporta una anomalia congenita o un difetto alla nascita».

(32) In realtà, occorre ricordare che anche la copertura derivante dall'autorizzazione ministeriale è relativa e non assoluta, posto che l'art. 10 del d.lgs. n. 178/1991 si premura di precisare che «l'autorizzazione non esclude la responsabilità civile e penale del fabbricante e di chi immette in commercio il prodotto».

da una precisa scelta del medico, in capo al quale potrebbe essere pertanto ricondotta una specifica responsabilità civile, il cui livello di gravità dovrebbe essere modulato in funzione della gravità della patologia oggetto della cura, ovvero della disponibilità di cure autorizzate presumibilmente prive di un analogo rischio.

Riservandosi di tornare sulle implicazioni che la problematica ora affrontata riveste in relazione al tema del nesso di causalità, occorre analizzare un ulteriore evento lesivo che, in caso di prescrizione *off label*, può assumere rilevanza.

A questo proposito, è opportuno premettere che non vi può essere un farmaco dotato di efficacia sempre ed in relazione a qualsiasi paziente, giacché l'assunzione del medicinale dipende comunque da un giudizio probabilistico sul rapporto rischio-beneficio del trattamento che, in termini concreti, è sensibilmente influenzato dalle condizioni soggettive del paziente.

Conseguentemente, così come è tendenzialmente da escludersi che un farmaco rivelatosi inefficace in una fattispecie concreta possa essere considerato difettoso ai sensi del d.p.r. 224/1988 (33), è certamente remota la possibilità che la mancata guarigione di un paziente curato con un farmaco autorizzato possa essere imputata al medico come fonte di responsabilità civile, a meno che non sia dimostrabile una chiara imperizia nella scelta del farmaco prescritto.

La situazione è però differente qualora oggetto della prescrizione sia un medicinale *off label*, e proprio al fine di comprendere come si configuri una simile distinzione occorre richiamare quanto si è precedentemente esposto in merito alla natura contrattuale della responsabilità del medico, vieppiù rafforzata in una fattispecie che assegna al professionista un dovere di informazione cui è condizionata la stessa legittimità della terapia intrapresa. È, infatti, pacifico che la responsabilità contrattuale è potenzialmente ravvisabile non soltanto in caso di violazione del principio dell'*alterum non laedere*, cioè quando il paziente destinatario della cura si trovi successivamente in una condizione deteriore rispetto a quella precedente l'avvio della terapia, ma anche quando non venga soddisfatta l'aspettativa di un miglioramento della propria situazione soggettiva.

In questo contesto, allora, è ipotizzabile che possa costituire un evento lesivo rilevante non solo una cura che abbia arrecato un danno addizionale al paziente, ma anche una terapia farmacologica che, in costanza di stato patologico, non abbia determinato vantaggi realmente dimostrabili.

D'altra parte, è anche utile sottolineare che la connotazione contrattuale della responsabilità pone in capo al medico l'onere di provare sia che la prestazione resa implicava la soluzione di problematiche terapeutiche di particolare complessità, sia che non sussiste un difetto di diligenza propria, mentre incombe al paziente provare le modalità di esecuzione ritenute inidonee (34).

Ne consegue che, in caso di prescrizioni *off label*, il pa-

ziente che non sia progredito possa assolvere il proprio onere probatorio dimostrando il nesso causale con una condotta terapeutica da considerarsi presuntivamente inidonea per il fatto stesso di essere anomala, mentre il medico sarebbe esonerato da responsabilità soltanto qualora fosse in grado di provare che la criticità del caso clinico imponeva una cura fuori indicazione, e che pertanto la somministrazione di farmaci autorizzati non avrebbe arrecato un maggiore beneficio.

In altri termini, il regime probatorio delineato dagli artt. 2050, 2236 e 2697 c.c., specificamente contestualizzato all'interno del quadro normativo previsto per la prescrizione dei medicinali fuori indicazione, impone al medico di dimostrare che il mancato conseguimento di un risultato curativo positivo non costituisce, di per sé, un evento lesivo della salute del paziente, essendo inoltre a suo carico l'obbligo di dimostrare la correttezza della scelta farmacologica adottata e la presumibile inefficacia di una terapia tradizionale in relazione al caso concreto. Immediatamente connessa ad una simile conclusione è un'ulteriore riflessione relativa al nesso di causalità tra la condotta atipica del medico ed il danno subito dal paziente, potendosi ritenere applicabili a tale fattispecie, per analogia, i principi recentemente affermati dalla Suprema Corte in relazione alla categoria dei reati omissivi impropri nell'ambito dell'attività medico-chirurgica.

In particolare, il nesso causale dovrebbe essere rilevabile quando, alla luce di un giudizio controfattuale condotto sulla base di regole comunemente riconosciute, sia possibile accertare che l'evento lesivo non si sarebbe verificato, ovvero si sarebbe realizzato successivamente o con minore intensità, laddove il medico avesse prescritto una cura già autorizzata a livello regolatorio; una simile valutazione non dovrebbe essere condotta sulla base di meri rilievi statistici, ma in relazione alle circostanze di fatto deducibili per il caso concreto, idonee a confermare con «alto o elevato grado di credibilità razionale» o «probabilità logica» che la scelta della terapia *off label* costituisce condizione necessaria per il verificarsi dell'evento lesivo, e suscettibili nel contempo di escludere ragionevolmente che una cura farmacologica tradizionale avrebbe potuto produrre un effetto più favorevole per la salute del paziente (35).

Note:

(33) In questo senso cfr. sent. Trib. Milano n. 994 del 3 febbraio 2000.

(34) Cfr. Cass., sez. III, 19 maggio 1999, n. 8524.

(35) Cfr. Cass. pen., sez. un., 11 settembre 2002, n. 30328, in *Guida al diritto*, n. 38, 62, ed inoltre Cass., sez. III, 29 marzo 2001, n. 4609, in questa *Rivista*, 2001, 828, con nota di Agnino.