

**Avv. Paolo Vinci  
& Associati**  
STUDIO LEGALE

# **LA PRESCRIZIONE DEI FARMACI OFF-LABEL**

20147 MILANO  
Via Rembrandt n. 47

 02 45471110

 02 45471108

73052 PARABITA (LE)  
Via F.lli de Jatta n. 24

 0833 509963

 0833 518263

# LA PRESCRIZIONE DEI FARMACI OFF-LABEL

Nell'ambito della generale tematica della colpa medica, l'argomento delle responsabilità professionali dei sanitari derivanti dalla prescrizione di farmaci al di fuori di indicazioni, vie o modalità di somministrazione o dalle utilizzazioni specificamente autorizzate dal Ministero della Salute, costituisce una questione ancora in gran parte inesplorata dalla dottrina e dalla giurisprudenza.

Per uso *off-label* di farmaci si intende correntemente l'impiego di farmaci non conforme a quanto previsto in scheda tecnica autorizzata dal Ministero della Salute e, quindi, una prescrizione di farmaci per indicazioni, modalità di somministrazione e dosaggi differenti da quelli indicati nel foglio illustrativo. Si tratta di molecole ampiamente conosciute, ma per le quali nuove evidenze scientifiche suggeriscono un loro razionale uso anche in situazioni cliniche non previste nella scheda tecnica e nel foglietto illustrativo di farmaci, autorizzati all'immissione in commercio dal Ministero della Salute o dall'EMA. Nonostante la preoccupazione per la sicurezza dei pazienti (l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci sono state, infatti, valutate molto spesso in paesi diversi) ed i costi a carico del sistema sanitario, in alcuni casi le prescrizioni off label si sono rivelate una valida alternativa terapeutica per patologie che non rispondono alle terapie correnti.

Ancora oggi, però, si continua a sapere poco sulla loro frequenza o sul livello di evidenza scientifica a supporto di tale pratica. E' indubbio che la prassi di prescrivere medicinali al di fuori di un avallo regolatorio sia largamente diffusa tra i medici e che, quindi, tale problematica possa essere fonte di dubbi interpretativi; anche per tale ragione, è utile avviare la presente relazione chiarendo in primo luogo i presupposti normativi e regolatori cui è subordinata l'ordinaria attività di prescrizione dei farmaci da parte del medico.

## NORMATIVA

Prima del 1998, la materia era regolata dal principio generale della responsabilità professionale: il medico era libero di prescrivere ogni medicinale, per risolvere qualsiasi condizione, qualora lo ritenesse utile per la salute del paziente. Operava, nel contempo, la regola generale valida per ogni atto medico (e quindi, anche per le prescrizioni di farmaci), vale a dire che *"chiunque per imperizia, negligenza, ovvero per inosservanza di norme nello svolgimento della professione medica, cagiona ad altri lesioni, danni fisici o la morte, soggiace in sede penale a sanzioni restrittive della libertà personale, in sede civile ad obblighi risarcitori, in sede deontologica a sanzioni disciplinari"*. L'attività curativa del medico è, invece, reputata oggi pienamente legittima soltanto qualora il medicinale sia stato preventivamente autorizzato dall'autorità regolatoria per le medesime modalità di somministrazione, dosaggi o indicazioni terapeutiche per le quali è effettivamente prescritto al paziente.

### **D.L. 21.10.1996, n. 536, convertito in L. 23.12.1996, n. 648**

Il D.L. 21.10.1996, n. 536 recante *"Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996"*, convertito nella L. 23.12.1996, n. 648 introduce per la prima volta nel nostro ordinamento la possibilità di prescrivere e utilizzare, a carico del SSN, farmaci al di fuori delle indicazioni terapeutiche approvate dall'Autorità regolatoria.

L'art. 1, comma 4 della Legge, dispone testualmente che *"...qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del SSN ...i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione Unica del Farmaco..."* (C.U.F.) *"... conformemente alle procedure ed ai criteri adottati dalla stessa..."*.

## **Provvedimento CUF (COMMISSIONE UNICA FARMACO) 17.01.1997**

Il sistema delineato dalla L. 648/96 è stato implementato dal Provvedimento CUF del 17.01.1997 che ha indicato i criteri ed i requisiti per l'inserimento dei farmaci nell'elenco, individuando nella stessa Commissione, nelle associazioni dei pazienti, nelle società scientifiche e negli organismi sanitari pubblici e/o privati i soggetti legittimati ad attuare la proposta ed a presentare la documentazione necessaria per consentire l'ammissione della specialità alla rimborsabilità.

Secondo il citato Provvedimento, la proposta di inserimento nell'apposito elenco di cui alla L. 648/96 deve riportare:

1. informazioni concernenti il tipo e la gravità della patologia da trattare;
2. l'inesistenza di valide alternative terapeutiche;
3. la descrizione del piano terapeutico proposto;
4. lo stato autorizzativo del medicinale in Italia e in altri Paesi, con indicazione dell'azienda produttrice o fornitrice;
5. la documentazione disponibile (pubblicazioni scientifiche, risultati di studi clinici di fase 1 e 2, con riferimento anche alla qualità e sicurezza del medicinale, informazioni concernenti sperimentazioni cliniche ancora in corso). Una volta che i medicinali rispondenti ai requisiti prescritti abbiano poi ricevuto l'approvazione allo impiego da parte della CUF, restano iscritti nell'apposito elenco fino al permanere delle esigenze che ne hanno motivato l'inserimento nell'elenco stesso.

Il medico deve prescriberli nel rispetto delle condizioni per ciascuno di essi indicate nel provvedimento di inserimento nell'elenco, dichiarando sulla ricetta l'assunzione di responsabilità del trattamento. Deve inoltre disporre del "*consenso informato del paziente dal quale risulti che il paziente stesso è consapevole degli aspetti relativi alla mancata valutazione del medicinale da parte del Ministero della Sanità ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, sotto il profilo della qualità, della sicurezza e dell'efficacia*".

## **D.M. 11 febbraio 1997**

Il D.M. 11.02.1997 recante "*Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero*" ha dato attuazione all'art. 25, comma 7, D.lgs. n. 178/1991, stabilendo la regolamentazione per l'importazione sul territorio nazionale, su richiesta del medico, dei prodotti autorizzati in un Paese estero ma non in Italia purché vi siano esigenze particolari che giustificano il ricorso al medicinale non autorizzato ed in mancanza di valida alternativa terapeutica.

## **Provvedimento CUF del 20 luglio 2000**

Con Provvedimento del 20.07.2000 la CUF ha istituito (ai sensi della L. n. 648/96) l'elenco delle specialità medicinali erogabili a totale carico del SSN. Detto elenco (sulla base di istanze avanzate secondo le modalità suindicate) è periodicamente integrato e/o modificato dall'autorità regolatoria (A.I.F.A.).

## **Legge 8.4.1998 n. 94, di conversione del D.L. 17.2.1998 n. 23 (Legge Di Bella)**

Il principio generale innanzi esposto secondo il quale l'attività curativa del medico è reputata pienamente legittima soltanto allorché il medicinale sia stato preventivamente autorizzato dall'autorità regolatoria per le medesime modalità di somministrazione, dosaggi o indicazioni terapeutiche per le quali è effettivamente prescritto al paziente, è espressamente sancito dall'art. 3 comma 1 del D.L. 23/1998, convertito nella legge 94/1998. Tale norma statuisce: "*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 ed alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della Sanità*".


20147 MILANO  
Via Rembrandt n. 47

3

 02 45471110

 02 45471108

73052 PARABITA (LE)  
Via F.lli de Jatta n. 24

 0833 509963

 0833 518263



E' bene precisare in proposito che, qualora si prescriva al di fuori delle regole fissate nella scheda tecnica, in caso di contenzioso insorto tra medico e paziente, è onere del prescrittore dimostrare terapeuticità e sicurezza d'impiego di un medicinale; in tali casi non si possono riversare sull'autorità regolatoria né sulla casa produttrice del medicinale eventuali responsabilità civili o penali.

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 di precisare anche quale sia l'eccezione circoscrivendone gli ambiti e limiti di applicazione: *"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 quell'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 L. 94/1998, quindi, delinea chiaramente gli ambiti entro cui può legittimamente collocarsi la *"prescrizione off-label"* dei farmaci, individuando le precise condizioni cui deve essere subordinata la sua attuazione.

Peraltro, l'art. 3 comma 4 L. 94/1998 dispone che *"...in nessun caso il ricorso...del medico alla facoltà prevista dai commi 2 e 3 può costituire riconoscimento del diritto del paziente alla erogazione dei medicinali a carico del SSN, al di fuori dell'ipotesi disciplinata dall'art. 1, comma 4 del D.L. 21.10.1996, n. 536, convertito nella L. 23.12.1996, n. 648..."*.

### **D.M. 8 maggio 2003**

Il D.M. 8 maggio 2003 recante disposizioni in tema di *"Uso terapeutico di medicinali in sperimentazione clinica"* ha, infine, regolamentato il cd. *"uso compassionevole"*, assicurando in tal modo ai pazienti l'accesso a terapie farmacologiche sperimentali con oneri a carico delle imprese produttrici.

Il D.M. prevede che un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica in Italia o all'estero (purché oggetto di sperimentazioni favorevolmente concluse di fase terza o, in casi particolari, di fase seconda) possa essere richiesto all'impresa produttrice per uso al di fuori della sperimentazione clinica *"...qualora non esista valida alternativa terapeutica al trattamento di patologie gravi o di malattie rare o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita..."*.

L'autorizzazione all'uso può essere rilasciata solo nei seguenti casi:



- a) medicinale che per la medesima indicazione sia oggetto di studi clinici in corso o conclusi di fase III o, in caso di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita, di fase II conclusi;
- b) i dati disponibili sulle sperimentazioni siano sufficienti per formulare un favorevole giudizio sull'efficacia e tollerabilità del medicinale;
- c) il protocollo terapeutico deve essere approvato dal Comitato Etico nel cui ambito ha avuto origine la richiesta.

### **Legge 27.12.2006, n. 296**

La recente Finanziaria del 2007 (l'art. 1, comma 796, lettera z)) dispone che la fattispecie prevista dalla cd. Legge Di Bella all'art. 3 comma 2 *"...non sia applicabile al ricorso a terapie farmacologiche a carico del SSN, che, nell'ambito dei presidi ospedalieri o di altre strutture e interventi sanitari, assuma carattere diffuso e sistematico e si configuri, al di fuori delle condizioni di autorizzazione"*

20147 MILANO  
Via Rembrandt n. 47

4

 02 45471110  
 02 45471108

73052 PARABITA (LE)  
Via F.lli de Jatta n. 24

 0833 509963  
 0833 518263

*all'immissione in commercio, quale alternativa terapeutica rivolta a pazienti portatori di patologie per le quali risultino autorizzati farmaci recanti specifica indicazione al trattamento...".* Al riguardo, giova precisare, come chiarito anche dall'Agenzia Italiana del Farmaco, che la citata disposizione normativa non preclude in modo categorico l'impiego dei medicinali per indicazioni non autorizzate ma persegue l'obiettivo di prevenire l'abuso di farmaci fuori dalle indicazioni terapeutiche a rischio della salute del cittadino, evitando così l'utilizzo indiscriminato di medicinali senza adeguata verifica di indicazioni terapeutiche da parte delle Agenzie Regolatorie.

### **Legge 24.12.2007, n. 244**

L'art. 1, comma 796 (z) prescrive che l'uso di terapie farmacologiche con modalità o indicazioni diverse da quelle autorizzate a carico del SSN è consentito solo nello ambito di sperimentazioni cliniche, mentre è viceversa vietato nelle strutture sanitarie pubbliche se assume carattere diffuso e sistematico e si configura come alternativa terapeutica per pazienti affetti da patologie per le quali risultino autorizzati farmaci ad hoc.


L'art. 2, comma 348 prevede che in nessun caso il medico curante può prescrivere, per il trattamento di una determinata patologia, un medicinale di cui non è autorizzato il commercio, quando sul proposto impiego del medicinale non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase seconda. Parimenti è fatto divieto al medico curante di impiegare, ai sensi dell'art. 3, comma 2, del decreto legge 17 febbraio 1998, n.24, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n.94, un medicinale industriale per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'art 1. comma 4, del decreto legge 21 ottobre 1996, n.536 convertito dalla legge 23 dicembre 1996 n.648, qualora per tale indicazione non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazione clinica di fase seconda.

L'elemento nuovo rispetto agli anni passati è che qualsiasi somministrazione off label, per essere lecita, deve riferirsi alla sperimentazione del farmaco, almeno di fase II, ossia il farmaco deve essere, senza dubbio, plausibile, sicuro ed efficace, così come dimostrato nella fase II di qualsiasi sperimentazione; in altre parole da ora in poi se un sanitario vuole somministrare un farmaco non autorizzato per quell'indicazione clinica lo può fare solo se si sono eseguite sperimentazioni di fase II, ufficialmente accreditate. Prima era sufficiente la sussistenza di dati appropriati, condivisi, tangibili della letteratura.

A seguito della rivolta dei medici di medicina generale circa le restrizioni poste proprio dalla Finanziaria 2007 all'utilizzo di farmaci prescritti *Off Label*, in data 8.02.2007 in risposta ad una interrogazione parlamentare è intervenuto l'allora Ministro Livia Turco, precisando che *"Con la legge finanziaria 2007 è stata limitata la possibilità di utilizzare, in ospedale, farmaci per indicazioni terapeutiche diverse da quelle per le quali sono stati registrati (off label), evitando così impieghi per i quali non è dimostrata alcuna efficacia terapeutica e che, quindi, in assenza di benefici, possono determinare effetti collaterali anche gravi. Esistono però alcuni farmaci che hanno dimostrato la loro efficacia anche per patologie non espressamente indicate nella registrazione. Per questo il Ministro della Salute ha chiesto all'AIFA, fin dal 12 febbraio scorso, di stilare un elenco dei farmaci per i quali l'impiego 'off label' abbia una consolidata e comprovata base scientifica, allo scopo di garantire un loro definitivo riconoscimento ai fini prescrittivi anche per patologie originariamente non autorizzate (come previsto dalla legge n. 648/1996). In attesa della definizione della lista, prevista entro le prossime settimane, si deve comunque ricordare che il divieto previsto dalla legge finanziaria riguarda l'uso 'diffuso e sistematico' di medicinali per indicazioni diverse da quelle autorizzate, quando per quelle stesse indicazioni siano comunque disponibili altri farmaci. Resta sempre possibile, pertanto, l'impiego off label di un medicinale, quando tale impiego sia giustificato dalle specifiche condizioni del singolo paziente o quando si tratti di patologia per la quale non siano disponibili farmaci regolarmente autorizzati"*.

20147 MILANO  
Via Rembrandt n. 47

5

 02 45471110  
 02 45471108

73052 PARABITA (LE)  
Via F.lli de Jatta n. 24

 0833 509963  
 0833 518263

## **RESPONSABILITA' MEDICA PER PRESCRIZIONI DI MEDICINALI OFF LABEL**

Dopo questo breve ancorché semplificato *excursus* normativo, si cercherà di esaminare i possibili profili di responsabilità della condotta del medico e di individuare le tipologie di danno che da tale attività possono discendere. Non è individuabile un orientamento della giurisprudenza in relazione alle responsabilità che possono insorgere in capo al medico qualora prescriva medicinali per indicazioni terapeutiche non ancora approvate dal Ministero della salute.

La responsabilità del medico può essere di natura amministrativa - disciplinare, civile e/o penale.

La responsabilità amministrativa deriva dalla violazione degli obblighi posti dall'art. 4 L. 94/1998, norma che prevede l'avvio di un procedimento disciplinare. È importante ricordare che anche il codice deontologico contempla la prescrizione *off label*, purché efficacia e tollerabilità siano documentate.

Oggi prevale l'orientamento che attribuisce al medico responsabilità basata sul contratto con il paziente ciò anche nel caso in cui il medico operi in seno a struttura sanitaria e il rapporto "contrattuale" con il paziente sia dunque mediato. Si osserva che qualora la prescrizione *off label* sia attuata all'interno di una struttura ospedaliera, la responsabilità civile potrebbe estendersi, oltre che al medico curante, anche al primario. Ciò comporta per il medico l'onere di dimostrare di aver adempiuto al contratto con il paziente e cioè di aver operato con diligenza nel caso trattato.

A tal proposito si veda la sentenza della Cass., Sez. III, 8 maggio 2001, n. 6386 secondo la quale 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 quella terapeutica in relazione alla specifica situazione patologica del paziente in cura. Conseguentemente, ove ricorra quest'ultima ipotesi, l'ente pubblico o privato è in direttamente inadempiente rispetto all'obbligazione di cura ex 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.

Nella prescrizione *off label* il concetto di diligenza non si fonda né rigidamente né esclusivamente sull'osservanza delle norme di legge in materia: il medico potrebbe dimostrare di aver agito diligentemente anche se non avesse rispettato o potuto rispettare talune delle condizioni di legge (ad esempio, impiego non noto o assenza di pubblicazioni sull'argomento), allo scopo di salvare la vita del paziente. L'uso *off label* del farmaco presuppone un contesto diagnostico e terapeutico caratterizzato da assenza di valide alternative farmacologiche, e tale aspetto influenzerà la valutazione della colpa del medico.

Un possibile profilo di colpa professionale, si ravvisa quando il paziente danneggiato dalla terapia *off label* avrebbe potuto essere trattato con farmaci e indicazioni già autorizzate dal Ministero della salute, ovvero non siano reperibili significativi dati scientifici che inducano a privilegiare un trattamento sperimentale rispetto a uno già riconosciuto a livello regolatorio o, ancora, qualora l'impiego innovativo del medicinale non trovi riscontro e avallo nella letteratura scientifica internazionale. Se un medico, nel prescrivere un medicinale, non si attiene alle indicazioni terapeutiche, si assume la piena responsabilità, anche penale, di ogni effetto indesiderato derivasse al paziente.

Può essere utile esaminare gli ambiti di responsabilità che possono scaturire da una terapia priva di avallo regolatorio, valutando i profili che coinvolgono l'ente e gli operatori sanitari che concretamente attuano le cure in questione, allorquando sia riscontrabile un danno addebitabile ad omessa o carente diligenza, perizia o prudenza.

Richiamando le conclusioni in precedenza espressa per la struttura sanitaria, si rileva che gli stessi orientamenti elaborati da dottrina e 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.

Il dibattito vede confrontarsi due divergenti orientamenti giurisprudenziali, il primo dei quali (come conseguenza del rapporto contrattuale tra l'ente e il paziente) circoscrive al medico dipendente, a titolo personale, la sola responsabilità aquiliana; il secondo di segno opposto sottolinea 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, con ciò accomunandoli nella responsabilità contrattuale.

La possibilità di attribuire al medico una responsabilità personale di tipo contrattuale è stata recentemente affermata dalla Suprema Corte sulla base di un "*rapporto contrattuale di fatto o da contatto sociale*". Si delinea, quindi, un quadro complessivo nel 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 l'elaborazione di schemi che fondano la responsabilità contrattuale del professionista su presupposti teorici innovativi.

Indipendentemente da valutazioni più accurate sul tema, si rammenta che, tra i doveri professionali che incombono sul medico, accanto alla prestazione terapeutica assume un significato pregnante l'obbligo di informare compiutamente il paziente (obbligo cui dottrina e giurisprudenza riconoscono autonoma valenza contrattuale e un connesso dovere di adempimento secondo diligenza), 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, in termini 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 da cui procedere è sicuramente l'art. 1176, comma 2, c.c. che già di per sé esige, quale requisito necessario, un'adeguata preparazione ed una attenzione scrupolosa nell'esecuzione della prestazione da parte del soggetto obbligato.

La norma deve essere letta anche in correlazione con l'art. 2236 c.c., la cui centralità 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 sia attribuibile al professionista responsabilità contrattuale o extracontrattuale.

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.

A tal proposito, la Cassazione (Sez. III, sent. n. 6318/2000) opta per 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.

L'art. 2236 deve essere collocato in un contesto normativo più ampio, che consenta di definire i profili di responsabilità inerenti alla fattispecie della prescrizione dei farmaci al di fuori delle indicazioni autorizzate. Per questo motivo, il diritto del paziente alla tutela della integrità fisica e psichica suggerisce di estendere alla 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*".

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 contigua (dal punto di vista del paziente) a quella tipica degli

studi clinici, imponendo al professionista una 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, è certamente utile la combinata lettura degli artt. 2236 e 2050 c.c. che stabilisce un'inversione dell'onere della prova in merito all'avvenuta adozione di tutte le misure idonee a evitare il danno quando questo si sia determinato nell'esercizio di attività pericolosa, venendosi così ad includere tra le cautele obbligatorie da parte del medico un livello di diligenza elevato e commisurato alla pericolosità del servizio.

Tale congiunta lettura degli articoli conduce ad un'interpretazione dell'art. 2236 che, nella fattispecie concreta, colloca la responsabilità del medico su un piano che ammette 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 tal senso, la prestazione professionale del chirurgo non si esaurisce nel compimento del puro e semplice atto operatorio, ma comprende il complesso di cure e di rimedi cui il paziente deve essere assoggettato allo scopo di praticare l'intervento con il minore rischio e di assicurare in seguito un rapido e favorevole decorso dell'infermità, prevedendo o eliminando le possibili complicazioni attraverso le misure ritenute più opportune. Ne discende che, ove per il mancato compimento di tale attività, il paziente subisca un evento lesivo collegato all'insorgere di dette complicità, non può negarsi la responsabilità del chirurgo, qualunque sia la natura, contrattuale o meno, dell'opera professionale da lui prestata nei confronti del paziente, trattandosi di compiti strettamente inerenti all'attività professionale del chirurgo.

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) La colpa

E' opportuno esaminare 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 di requisiti e condizioni a cui la normativa subordina la legittimità della prescrizione *off label*. In questo senso, l'unica ipotesi di violazione che dà luogo a colpa ed a responsabilità contrattuale del medico indipendentemente da una deficienza di ordine clinico riguarda la questione 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"*. Secondo la Suprema Corte (Sentenza n. 9374/97) se dall'esecuzione, ancorché prudente, diligente e tecnicamente corretta, di un intervento chirurgico o di un accertamento diagnostico invasivo, deriva un danno o addirittura la morte del paziente, non informato dai medici dei rischi gravi per la vita o l'incolumità fisica a cui poteva andare incontro, al fine di prestare il necessario consenso a procedervi, sussiste la responsabilità dell'ente, anche nel caso che non sia stato individuato il medico a cui incombeva tale obbligo.

In questo contesto saranno quindi, applicabili gli artt. 1427 e ss. c.c., mentre una 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.

Relativamente agli altri requisiti indicati dall'art. 3, comma 4 della legge 94/1998 è evidente che l'inosservanza di ciascuno di essi riveste un potenziale profilo di colpa professionale, che si potrebbe ravvisare ove 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 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, la genericità della disposizione normativa obbliga, in caso di evento lesivo, ad un'attività di interpretazione che, al di là di un approfondimento dei profili giuridici, non può prescindere da una preliminare analisi medico-scientifica, volta a valutare non solo le concrete condizioni cliniche del paziente prima e dopo la terapia, ma anche lo stato dell'arte in relazione alla patologia, l'idoneità e l'efficacia dei trattamenti adottati convenzionalmente, così come la credibilità delle cure alternative somministrate, da verificare secondo accurata indagine che esamini i protocolli clinici specificamente adottati a livello internazionale per casi analoghi a quello in discussione.

Ovviamente, quanto maggiore dovesse rivelarsi il vuoto tra la migliore pratica clinica 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 di essere in ogni caso connotata da un certo margine di incertezza perché, al di là delle situazioni limite nelle quali la terapia adottata non trova riscontro nell'ambito di pubblicazioni o di protocolli già approvati, è immaginabile con maggior frequenza l'ipotesi in cui sia ravvisabile nella letteratura e nella pratica medica qualche analogo esperienza clinica, dovendosi 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.

Al riguardo, è significativa la seguente pronuncia della Corte di Cassazione (sez. IV pen., n. 30057 del 19.6.2006) con la quale è stato rigettato il ricorso avverso una sentenza che condannava l'imputata per lesioni colpose provocate a due pazienti in seguito a trattamenti mesoterapici anticellulite. Il Giudice di Legittimità ha rilevato che la sostenuta alterazione del farmaco utilizzato, così come prospettata dal consulente di parte, non può costituire una spiegazione causale alternativa, laddove tale tesi costituisca un'indicazione "*meramente possibilista*", frutto di un unico ed isolato caso, dallo stesso personalmente rilevato. Ed invero, la spiegazione causale alternativa, ai fini di una concreta ricostruzione del nesso di causalità tra condotta ed evento lesivo, deve possedere gli elementi di "*concreta probabilità e di specifica possibilità*", espressamente richiamati dalla stessa Corte, e rilevabili da quanto acquisito in dibattimento.

Nel febbraio 1999 due donne che svolgevano la professione di modelle ricorrevano ad un centro estetico di Torino per essere sottoposte a un trattamento mesoterapico anticellulitico: tale trattamento consisteva nella inoculazione di varie sostanze che dovevano aggredire le molecole lipidiche e nel successivo massaggio meccanico che avrebbe dovuto favorire l'assorbimento per drenaggio di tali sostanze. Il trattamento era nel centro praticato da un medico ed iniziato in assenza di test preventivi o di indagini su eventuali allergie e/o intolleranze e senza la dichiarazione di consenso informato. Dopo qualche giorno di trattamento, le pazienti riscontravano l'insorgenza di rigonfiamenti sulle cosce, dolenti e calde al tatto; il dolore diveniva, poi, acuto ed il medico di base le aveva inviate dal chirurgo in quanto si trattava oramai di ascessi che dovevano essere incisi ed evacuati. In conseguenza degli interventi, erano residuati cicatrici fino a metà coscia, avvallamenti e aloni neri; tali postumi impedivano di indossare minigonne e costumi da bagno e di continuare nella attività di modelle.

Nei confronti del medico del centro estetico era iniziato un procedimento penale per il reato di lesioni colpose (art. 590 c.p.). Nel corso del dibattimento era espletata una perizia medico - legale ed il CTU riteneva tre possibili causali: infezione, lesione da farmaco, reazione immunitaria. In particolare, "*rilevava che nessuno dei cinque farmaci utilizzati prevedeva come indicazione la terapia della cellulite, che per nessuno di essi era prevista la somministrazione sottocutanea, che le posologie indicate non corrispondevano a quelle praticate dalla imputata. Da tali premesse traeva la considerazione che l'uso di quei farmaci off-label (fuori regola, come il trattamento eseguito) era*

*legittimo solo se era allegata una documentazione scientifica che contrastasse le indicazioni o la posologia ufficiali e si fosse ottenuto il consenso informato delle pazienti; confermava che uno di essi, il Fleboside, è vietato secondo disposizioni ministeriali dal 1997 perchè non vi sono studi clinici controllati che ne attestino la sicurezza. Rilevava che anche il Venoplant, pur non vietato (ma ritirato dal mercato a seguito di decreto ministeriale, perchè ritenuto inefficace) ha controindicazioni, in quanto il principio attivo può dar luogo a segnalate reazioni immunogene e istolesive dirette se iniettato in via sottocutanea, fenomeni in genere di rapida risoluzione ma che possono dar luogo ad ascessi asettici; degli altri farmaci utilizzati, l'Ateroid, può provocare istolesione diretta o ipersensibilità ritardata, produttive di ascessi asettici; l'Irrodan può provocare allergia cutanea; per l'Aminomal erano stati segnalati alti rischi di sensibilizzazione immunogena e, se immesso in una soluzione con PH inferiore a 8 (come nella specie era avvenuto) e' soggetto a precipitazioni di cristalli di principio attivo che costituiscono uno stimolo irritativo flogogeno. Infine, lo stesso cocktail di tali farmaci non era immune da rilievi, giacchè non si conoscono le compatibilità ed il loro contemporaneo uso può aumentare in modo esponenziale i rischi di tossicità diretta istolesiva di ciascun farmaco.*

Il Tribunale di Torino con sentenza del 18.11.2002 affermava la penale responsabilità dell'imputata, condannandola alla pena di giustizia (con entrambi i benefici di legge) ed al risarcimento del danno.

Sul gravame dell'imputata, la Corte di Appello di Torino, con sentenza del 10.12.2004 confermava la decisione del primo giudice. I Giudici di secondo grado argomentavano la colpa dell'imputata, osservando che *"ognuno dei farmaci utilizzati non aveva come indicazione il trattamento della cellulite, nessuno doveva essere utilizzato in via sottocutanea, nessuno dei farmaci doveva essere somministrato nelle dosi utilizzate"* e rilevavano che l'uso del Fleboside *"...rende macroscopici colpa e nesso di causalità, posto che si tratta di farmaco espressamente vietato in mesoterapia per i rischi di irritazione"*. Individuava i profili di colpa dell'imputata nell'aver operato in ambiente soggetto a rischi di inquinamento igienico, nel non aver sottoposto le pazienti a anamnesi su possibili intolleranze, nel non aver richiesto alle stesse e ottenuto il loro consenso informato, nell'aver utilizzato quel cocktail di farmaci non indicati per la cura della cellulite, nell'aver ommesso qualunque intervento seriamente terapeutico, tal alto numero di profili di colpa rendendo evidente anche la prevedibilità dello evento.

## **B) Il dolo**

La sperimentazione può trasformare la colpa professionale in *"dolo medico"*.

Come noto, la responsabilità dolosa è costituita da trasgressioni volontarie e coscienti, collegate a stretto filo con l'esercizio della professione sanitaria.

Una recente sentenza del Tribunale Penale di Pistoia (24.11.2005 – 20.1.2006) offre un interessante spunto di riflessione per affrontare il delicato tema dell'accertamento della responsabilità penale del medico, con particolare attenzione alle ipotesi, invero rare, di reati di natura dolosa.

In tale pronuncia, i Giudici toscani hanno ritenuto un medico colpevole del reato di lesioni volontarie aggravate per avere prescritto, per curare la obesità di una bambina di dodici anni, un farmaco che costituiva terapia sperimentale e in dosaggi superiori a quelli consentiti, in difetto di un'adeguata informazione ed un espresso consenso del paziente e/o esercente la potestà genitoriale; tale somministrazione cagionava alla minore gravi lesioni personali dalle quali derivavano vari disturbi (sonnolenza, incubi, emicrania, depressione, eccitabilità e disturbi oculari).

Si configura il dolo nella responsabilità colposa soltanto relativamente ai casi di colpa grave, quella derivante da errore inescusabile, dall'ignoranza dei principi elementari attinenti allo esercizio di una determinata attività professionale o propri di una data specializzazione. L'esercizio della medicina, a differenza di molte altre professioni, mette a nudo varie incertezze scientifiche, dubbi diagnostici

nonché assenza di efficaci terapie in uno alla frequente insorgenza di rischi e complicanze difficilmente prevedibili, che finiscono con l'aggravare il coefficiente di difficoltà tecnica.

Con riferimento all'elemento del dolo, l'art. 43, comma I, c.p. stabilisce che *"il delitto è doloso, o secondo l'intenzione, quando l'evento dannoso o pericoloso, che è il risultato dell'azione od omissione e da cui la legge fa dipendere l'esistenza del delitto, è dall'agente preveduto o voluto come conseguenza della sua azione od omissione"*. Secondo quanto si evince dallo stesso tenore letterale della norma, la nozione del dolo si incentra sulla presenza di tre elementi: previsione, volontà, evento dannoso e/o pericoloso. Nel delicato campo dell'indagine penale nelle più disparate ipotesi di responsabilità medica, assume (al di là delle diverse categorie di dolo enucleate dalla dottrina) particolare rilevanza la forma di dolo che va tradizionalmente sotto il nome di "dolo eventuale". Questo perché non si rinvencono precedenti giurisprudenziali nei quali sia stata accertata in capo al medico un dolo specifico. La problematicità della figura del dolo eventuale (rientrante nella nozione di dolo indiretto) deriva anche dal suo collocarsi in una zona di confine con la colpa cosciente, che, secondo l'art. 61 n. 3 c.p., comporta un aggravamento di pena.

La configurabilità del dolo eventuale ha quale presupposto indefettibile che il soggetto agisca senza il fine di commettere il reato; in caso contrario, agirebbe intenzionalmente. Invece, l'agente deve rappresentarsi la commissione di un reato solo come una conseguenza, per certi versi possibile, di una condotta diretta ad altri scopi. Per configurare il dolo eventuale, occorre non solo che l'agente preveda la concreta possibilità del verificarsi di un evento lesivo, ma anche che egli, esaminata la possibilità che lo stesso si verifichi, decida ugualmente di agire anche a costo di provocare un evento criminoso. Siffatta consapevole e calcolata accettazione del rischio connesso alla condotta posta in essere si "approssima", in sede penale, ad una vera e propria volizione del fatto. Per converso, nel caso in cui il soggetto si configuri mentalmente la possibilità dell'evento lesivo, ma confidi, in termini di ragionevole certezza nella sua concreta non verificazione, si sarà in presenza della "colpa cosciente o con previsione".

Infatti, il giudice si trova costretto ad addentrarsi all'interno di complessi processi psicologici che si sviluppano nel mondo interiore del soggetto agente, senza che spesso ne sia visibile la traccia nella realtà esterna. Nella pratica, è perciò inevitabile, oltre l'esame delle circostanze che possono assumere un indice rivelatore della volontà colpevole, anche il ricorso a generali regole di esperienza. Il dolo eventuale è di regola escluso nel caso di rischi lievi ed ordinari, mentre sarà da affermare in presenza di rischi gravi e tipici di un reato doloso. Nel caso sottoposto all'attenzione del Tribunale di Pistoia, i giudici hanno ritenuto che il medico, pur essendo animato da intento terapeutico (ridurre la grave forma di obesità che affliggeva la piccola paziente), abbia coscientemente e volontariamente posto in essere una condotta intenzionalmente tesa a ledere l'integrità psico-fisica della minore.

La somministrazione di farmaci off label è assurda agli onori della cronaca anche nella nota vicenda giudiziaria che ha coinvolto la squadra di calcio della Juventus; nel corso del processo è stato accertato che altre sostanze, non comprese nella lista proibita, sarebbero state usate per scopi diversi da quelli terapeutici indicati nel "sbugiardino" e autorizzati dal Ministero: fra queste, antidolorifici come il Voltaren e farmaci tipici dei malati cronici o gravi ("cirrosi, ulcera, depressione, turbe cerebrali o neuroendocrine, cardiopatie, ischemie, etilismo, malnutrizione...") come il Samyr, l'Orudis, il Neoton, l'Esafosfina, somministrati ad atleti sani per "modificarne le caratteristiche psicofisiche e biologiche e incrementarne surrettiziamente le prestazioni".

La Corte di Appello di Torino aveva ritenuto che l'imputazione di concorso in frode sportiva si compone sostanzialmente di due parti: l'una relativa alle specialità medicinali non espressamente vietate e l'altra concernente sostanze proibite, tra le quali spicca la eritropoietina umana ricombinante; ciò premesso la Corte ha affermato che *"non vi è dubbio che la condotta contestata, con riferimento alle specialità medicinali non espressamente vietate, venne posta in essere nei confronti dei giocatori della Juventus. Invero risulta ampiamente provato agli atti del processo che*

*dal 1994 al 1998 la somministrazione dei farmaci in questione avvenne realmente e fu realizzata spesso con modalità off label, ossia al di fuori del contesto autorizzativo individuato dal Ministero della salute ovvero in forme non consentite»; "Di conseguenza in relazione a tale aspetto dell'imputazione non può esservi spazio per una formula di proscioglimento diversa da quella derivante dalla impossibilità di applicare al caso di specie la normativa di cui alla legge n. 401 del 1989».* La Corte di Cassazione ( n. 21234/2007) ha ritenuto che la condotta degli imputati integrasse il delitto di cui all'art. 1 legge n. 401/1989 (Frode in competizione sportiva).

### **C) Il danno e il nesso di causalità nelle prescrizioni off label**

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 del medico.

In primo luogo, qualora non siano stati osservati i requisiti stabiliti dall'art. 3, comma 2, legge 94/1998, il professionista potrebbe essere chiamato a rispondere per il pregiudizio derivato al paziente a seguito di una reazione avversa, che ai sensi del d.lgs. n. 95 dell'8 aprile 2003 è 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"*.

La reazione deve essere direttamente riconducibile all'utilizzo di un farmaco fuori indicazione, e non riscontrabile invece 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 inadeguata 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 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. È evidente, infatti, che in una simile circostanza l'evento lesivo riportato dal paziente dovrebbe reputarsi totalmente estraneo al rischio connesso alla terapia farmacologica considerata d'elezione in base alle risultanze regolatorie, e il danno conseguente deriverebbe quindi 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.

Occorre analizzare un ulteriore evento lesivo che, in caso di prescrizione *off label*, può assumere rilevanza. Non vi può essere, infatti, 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.

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 peggiore 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 inadeguate.

Ne consegue che, in caso di prescrizioni *off label*, il paziente che non sia progredito possa assolvere il proprio onere probatorio dimostrando il nesso causale con una condotta terapeutica da considerarsi presuntivamente inadeguata 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 contro fattuale 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.

## CONCLUSIONI

La scelta di usare un farmaco *off label* spetta al medico curante, che, sulla base di documentazione scientifica pubblicata su riviste qualificate e indicizzate e sotto la sua diretta responsabilità, dopo aver informato il paziente e ottenuto il consenso, può decidere di trattare il proprio assistito con un medicinale prodotto per una indicazione terapeutica o modalità di somministrazione diverse da quelle registrate. In questo caso deve essere accertato che il paziente non poteva essere trattato con medicinali per i quali quella indicazione terapeutica o modalità di somministrazione fossero state già approvate. La prescrizione di farmaci *off label* è, dunque, consentita e disciplinata da un punto di vista normativo, e rappresenta un'importante opportunità che può condurre a progressi significativi nella conoscenza e nella terapia di alcune patologie, come documentato dalla letteratura.

Per una corretta informazione, anche a protezione del medico prescrittore, dovrebbe essere predisposto un testo di informazione, e il consenso al trattamento dovrebbe sempre essere acquisito per iscritto.

In definitiva, urge una rivisitazione sistematica di tutta la materia che appare troppo farraginoso e esposta ad interpretazioni e sarebbe auspicabile una maggiore elasticità ed una minore burocrazia. Appare curiosa poi la pretesa di indagare sui motivi per i quali le aziende, le uniche che possano chiedere un'estensione delle indicazioni terapeutiche, non abbiano provveduto a richiedere un allargamento delle indicazioni pur in presenza di diffuso uso off - label dei loro prodotti autorizzati per indicazioni diverse.

Pertanto, è importante che il medico nell'ottenere il consenso del paziente spieghi in dettaglio la *ratio* della terapia *off label*, il rischio dei possibili eventi avversi, e i dati di efficacia disponibili per l'impiego *off label* del farmaco che si intende somministrare.

Per una corretta informazione (proprio a tutela del medico che prescrive il farmaco), deve essere predisposto un testo di informazione e il consenso al trattamento deve sempre essere fornito per iscritto.

Sul punto, si richiama quanto argomentato dal Giudice del Tribunale di Pistoia prima di risolvere il caso di cui sopra, evidenziano come la libertà di cura sia uno degli aspetti qualificanti della professione del medico: questi deve poter scegliere la migliore terapia, secondo scienza e coscienza e, di per sé, l'uso di un farmaco off label – per finalità non previste dalla sua autorizzazione non è vietato né dalla legge né tanto meno dal Codice deontologico, purché vengano rispettati alcuni criteri fondamentali:

- **Efficacia documentata:** occorre che l'efficacia del farmaco e la sua tollerabilità siano documentate (requisito richiesto dall'articolo 12 del Codice deontologico e anche dall'articolo 3 legge numero 94 del 1998, la cosiddetta «legge Di Bella »).

- **Dovere di informazione:** occorre che il medico informi dettagliatamente e compiutamente dei costi e dei benefici della terapia scelta il paziente e che questi fornisca il proprio consenso scritto a farla.

Tuttavia, il Tribunale di Pistoia ha ritenuto che nel caso sottoposto al suo esame più che di assenza di consenso al trattamento (il farmaco era stato, infatti, volontariamente acquistato e somministrato alla p.o. e non si trattava di intervento chirurgico fatto alla insaputa della paziente) si dovesse parlare di consenso non sufficientemente informato, e cioè in altre parole non era stata ben spiegata la possibile insorgenza di (ulteriori) effetti collaterali tenuto conto anche dell'alto dosaggio iniziale.

Il Tribunale, richiamando la precedente pronuncia della Corte di Cassazione (Sez. IV, n. 28132 del 12.07.2001), ha precisato che *"...affermare l'intenzionalità della condotta, ogni volta che non vi sia il consenso del paziente, significa, in realtà, confondere il problema della natura del dolo richiesto per la fattispecie criminosa in esame con l'esistenza della scriminante costituita dal consenso dell'avente diritto..."*. Il problema era stabilire se il medico imputato prescrivendo il farmaco off label (e cioè per la cura dell'obesità e non dell'epilessia) e, soprattutto, somministrandolo a paziente in età pediatrica in dosi elevate avesse agito o no correttamente alla luce delle regole deontologiche e delle indicazioni normative.

- **Nessuna alternativa:** non devono esistere sul mercato altri farmaci con efficacia documentata in relazione alla patologia oggetto di cura.

- **Dovere di controllo:** il sanitario, che somministra il farmaco ha il dovere di monitorarne gli effetti. Sicurezza per il paziente, consenso informato (tanto più necessario quanto maggiori sono i rischi connessi all'assunzione del farmaco) e responsabilità del medico sono, quindi, le parole chiave.

La Regione Puglia, in una recente circolare adottata per chiarire il contenuto dell'ultima Finanziaria, ha precisato che la prescrizione off label potrà avvenire, per singoli casi, sotto la diretta responsabilità del medico, previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso. L'impiego del farmaco dovrà essere conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale e a condizione che sempre il medico ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere trattato utilmente con medicinali "*per i quali sia già approvata quell'indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione*".

Qualora il medico curante riceva il suggerimento dallo specialista, non suffragato dai citati elementi, dovrà inviare allo specialista e per conoscenza all'AUSL di competenza apposita segnalazione. Il consenso informato del paziente deve essere conservato dal MMG o PLS e/o dallo specialista. Nell'ambito di strutture ospedaliere il medico potrà prescrivere, per singoli e rari casi, sempre sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, i farmaci interessati in conformità con le disposizioni vigenti. La prescrizione, redatta su di un apposito modello, dovrà essere autorizzata dal Direttore Sanitario dell'Azienda sanitaria di appartenenza. A tale richiesta dovranno essere allegati: a)- Consenso informato del paziente o modulo di consenso da utilizzare; b)- Documentazione di mancanza di valida alternativa terapeutica; c)- Letteratura scientifica che documenti l'uso consolidato del farmaco conformemente a linee guida o lavori apparsi su pubblicazioni accreditate in campo internazionale.

## IN SINTESI

- sicurezza per il paziente, consenso informato e responsabilità del medico sono i cardini dell'impiego dei farmaci *off label*;
- in Italia per l'uso dei farmaci *off label* non sono ancora disponibili linee guida specifiche;
- lo stesso medico è lasciato solo, in termini di responsabilità, di fronte alla decisione di usare farmaci *off label*, rendendo più difficoltoso l'accesso a terapie che pure hanno dimostrato di essere un'opzione terapeutica efficace per patologie gravi in quei pazienti che non rispondono alle terapie correnti: un caso emblematico è quello della talidomide;
- i pazienti devono essere informati dettagliatamente di tutte le conseguenze di un trattamento *off label*.

**Avv. Paolo Vinci**


20147 MILANO  
Via Rembrandt n. 47

 02 45471110

 02 45471108

15

73052 PARABITA (LE)  
Via F.lli de Jatta n. 24

 0833 509963

 0833 518263



paolovinci@virgilio.it - web site www.paolovinci.it