

## La prescrizione dei farmaci off-label in ambito oncologico in Italia: valutazione da una prospettiva medico-legale

Jacopo Giuliani<sup>1</sup>, Valentina Maiolli<sup>2</sup>, Andrea Bonetti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Oncology, Mater Salutaris Hospital-ASL 21 della Regione Veneto, Legnago (VR), Italy; <sup>2</sup> Law Graduated, specialist in legal profession, legal assistant at law office in Rovigo, Italy

«OFF-LABEL ONCOLOGY PRESCRIPTION IN ITALY: A LEGAL PERSPECTIVE»

**Summary.** Any new drug is labelled for an indication, dose and route of administration by drug approval Authorities called on-label; use of a drug outside the terms of its official labelling is referred to as off-label. Currently off-label use of drugs represents an important opportunity to cure in certain cases, especially serious ones. From a legal point of view, the physician's responsibility arising from off-label prescription of drugs, is a question poorly addressed by doctrine and jurisprudence.

**Key words:** off-label prescription, medical and legal responsibilities

**Riassunto.** Con il termine off-label si definisce l'utilizzo di farmaci regolarmente registrati ma usati in maniera non conforme a quanto previsto dalla scheda tecnica autorizzata dal Ministero della Salute per gli aspetti di indicazioni, modalità e dosi di somministrazione. Attualmente l'utilizzo di farmaci fuori indicazione, in determinati casi, specie quelli più gravi, rappresenta un'importante opportunità di cura. Da un punto di vista prettamente giuridico, la responsabilità del medico derivante dalla prescrizione di farmaci off-label è una questione poco affrontata dalla dottrina e dalla giurisprudenza.

**Parole chiave:** farmaci off-label, responsabilità medico-legali

### Premesse

Con il termine off-label si definisce l'utilizzo di farmaci regolarmente registrati ma usati in maniera non conforme a quanto previsto dalla scheda tecnica autorizzata dal Ministero della Salute per gli aspetti di indicazioni, modalità e dosi di somministrazione (1-5). L'utilizzo di farmaci off-label è stimato raggiungere fino al 50% nell'ambito delle prescrizioni oncologiche (6, 7) e rappresenta un problema più acuto in ambito oncologico rispetto ad altre discipline, principalmente per la presenza di numerose tipologie differenti di neoplasie e per il fatto che, in linea di principio,

ogni farmaco antitumorale può essere utile in alcuni di esse; la situazione diventa poi ancor più complessa quando si tratta di tumori rari (1). A ciò si aggiungono inoltre le difficoltà che comporta l'esecuzione di sperimentazioni cliniche, la rapida diffusione dei risultati preliminari ed i ritardi nell'approvazione di nuovi farmaci da parte delle Organizzazioni/Agenzie Regolatorie (8). Spesso le Linee Guida di pratica clinica consigliano di utilizzare i farmaci off-label, quindi al di fuori dei confini normativi esistenti. In linea teorica dovrebbe avvenire invece il contrario: i confini di regolamentazione dovrebbero essere più ampi e le Linee Guida dovrebbero essere più selettive al loro in-

terno. La prescrizione di farmaci off-label è infatti un argomento che crea continuamente problemi nella pratica clinica, problemi che possono diventare più acuti in uno Stato rispetto ad un altro (1, 9). Alcuni autori hanno stimato che l'utilizzo off-label dei farmaci antineoplastici rappresenta meno del 20% delle prescrizioni e la maggior parte di essi sono basate su prove scientifiche di efficacia (si trattava di pazienti sottoposti a chemioterapia in 15 centri oncologici italiani, che sono stati valutati per due giorni randomizzati non consecutivi nell'arco di due settimane) (10).

Rimangono comunque diversi "punti grigi" riguardo all'interpretazione di un'eventuale responsabilità medica derivante dalla prescrizione dei farmaci off-label.

### Aspetti giuridici

Da un punto di vista prettamente giuridico, la responsabilità del medico derivante dalla prescrizione di farmaci off-label è una questione poco affrontata dalla dottrina e dalla giurisprudenza. L'utilizzo di farmaci fuori indicazione, in determinati casi, specie quelli più gravi, rappresenta un'importante opportunità di cura. Tuttavia, lo scarso riscontro scientifico in materia solleva questioni relative alle responsabilità che possono scaturire dalla prescrizione di simili farmaci.

Prima di analizzare le varie tipologie di responsabilità che possono coinvolgere il professionista e la struttura sanitaria, è bene evidenziare che l'uso del farmaco off-label presuppone l'esistenza di specifici requisiti indicati dall'articolo 3 della legge n. 94 del 1998, in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico. La citata norma subordina l'impiego di un medicinale off-label all'esistenza di dati documentabili, alla mancanza di alternative e al fatto che l'impiego sia noto e conforme a studi apparsi su pubblicazioni scientifiche rilevanti in campo internazionale<sup>(a)</sup>. Il medico ha comunque il dovere di informazione, l'obbligo di ottenere il previo consenso del paziente e il dovere di controllo e monitoraggio degli effetti del farmaco prescritto.

La scelta terapeutica off-label è una sorta di *extrema ratio* ed è utilizzabile in ipotesi specificatamente circoscritte e indicate dalla legge. La mancanza o

l'inosservanza anche solo di uno di questi requisiti ricade sotto il profilo della colpa professionale. Il medico curante, nel caso di sussistenza dei requisiti appena citati, può decidere di prescrivere un farmaco fuori indicazione ma se ne assume la diretta responsabilità.

Per giurisprudenza ormai consolidata, la responsabilità civile del medico è basata sul "contatto sociale" con il paziente, che ha natura contrattuale e sul contratto stipulato con l'azienda ospedaliera<sup>(b)</sup>. L'accettazione del paziente in una clinica privata o in un ospedale pubblico, per il ricovero o una visita, comporta la conclusione di un contratto d'opera professionale tra il paziente e l'ente che assume nei confronti del malato l'obbligazione di compiere attività diagnostica e terapeutica. In caso di inadempimento o di inesatto adempimento ne consegue una responsabilità del medico curante e della struttura ospedaliera che è direttamente responsabile non solo delle obbligazioni poste a suo carico ma anche per l'operato del medico stesso<sup>(c)</sup>.

La responsabilità civile del medico e della struttura ospedaliera si basa quindi su una responsabilità di tipo contrattuale, ex art. 1218 c.c.<sup>(d)</sup> per cui vige una presunzione di colpevolezza del debitore inadempiente. Il professionista, infatti, che non esegue esattamente la prestazione dovuta è tenuto al risarcimento del danno se non prova che l'inadempimento è stato determinato da impossibilità della prestazione derivante da causa a lui non imputabile. Spetterà dunque al medico superare tale presunzione semplice e dimostrare, in caso di citazione a giudizio da parte del paziente danneggiato, l'avvenuto esatto adempimento della prestazione con la diligenza qualificata richiesta dalla natura dell'attività, la sussistenza dei requisiti richiesti dall'art. 3 della legge 1998/94 e dimostrare che l'inadempimento è stato determinato da impossibilità della prestazione derivante da causa a lui non imputabile.

Il professionista, prima di prescrivere un farmaco fuori indicazione deve assolvere quell'onere di informazione che grava sul medico prescrittore. Egli deve pertanto illustrare la possibile efficacia del trattamento off label e, nel contempo, deve palesare gli eventuali rischi che il paziente può incontrare durante la terapia. Il medico, nel prescrivere il farmaco, si assume la responsabilità del trattamento e deve ottenere il consenso informato del paziente dal quale risulti che lo

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, sicurezza ed efficacia (11).

In ambito della responsabilità medica, ma soprattutto in materia di prescrizioni di farmaci off-label, particolare importanza assume la nozione di consenso informato, espressione del principio di libertà di autodeterminazione alle cure sancito dall'art. 32 della Costituzione, suffragato dall'art. 13 Cost., che rende lecito il trattamento sanitario<sup>(e)</sup>. Il medico che non informi il paziente sulla natura del trattamento, sui benefici e i rischi, viola non solo l'obbligo di informazione ma altresì il dovere di correttezza, buona fede e diligenza nell'esecuzione della sua attività.

Per quanto attiene alla diligenza, quella richiesta al medico è una diligenza qualificata rapportata alla natura dell'attività esercitata (art. 1176 c.c. comma 2) che deve tenere conto anche della preparazione professionale e del rispetto delle *leges artis*<sup>(f)</sup>. Secondo la giurisprudenza, l'inadempimento del professionista non deve essere desunto automaticamente dal mancato raggiungimento del risultato utile avuto dal paziente ma deve essere valutato alla stregua dei doveri inerenti allo svolgimento dell'attività e al dovere di diligenza<sup>(g)</sup>. La diligenza costituisce, pertanto, un criterio di controllo e di valutazione del comportamento del medico. Più precisamente, essa rappresenta un criterio di responsabilità che indica lo sforzo che il soggetto deve impiegare per evitare l'inadempimento o l'inesattezza dell'adempimento. Indica quindi il modello di precisione e abilità tecnica a cui si deve conformare il comportamento del medico<sup>(h)</sup>. Il grado di diligenza richiesto è ancora più intenso in considerazione della specializzazione. È infatti aumentato lo standard valutativo del comportamento del professionista.

Quando il medico si trova ad affrontare casi implicanti la risoluzione di problemi tecnici di particolare difficoltà, o non ancora sufficientemente studiati dalla scienza medica, come spesso accade in ambito oncologico, è bene tenere presente il disposto di cui all'art. 2236 c.c. che limita la responsabilità del prestatore d'opera ai soli casi di dolo o colpa grave<sup>(i)</sup>. Tale limitazione, per concorde giurisprudenza, attiene esclusi-

sivamente all'imperizia e non all'imprudenza e alla negligenza. Di conseguenza, il professionista che nell'esecuzione di una terapia medica provochi un danno per omissione di diligenza, o inadeguata preparazione, risponderà anche per colpa lieve<sup>(j)</sup>.

I casi di speciale difficoltà che consentono un trattamento più favorevole sono quelli che presentano i caratteri dell'eccezionalità, della straordinarietà e dunque anche i casi poco studiati e sperimentati dalla scienza o molto dibattuti in relazione ai metodi terapeutici da adottare (12). Secondo la giurisprudenza l'applicazione dell'art. 2236 c.c. è residuale e limitata a casi particolari come, ad esempio, un intervento specialistico per ragioni di urgenza o casi c.d. "pionieristici" volti a risolvere una patologia nuova o intraprendere una nuova modalità di cura<sup>(k)</sup>. Per giurisprudenza ormai consolidata, da un punto di vista dell'onere probatorio, rimane a carico del sanitario fornire la prova che la prestazione era di particolare difficoltà<sup>(l)</sup>.

Per quanto riguarda la responsabilità penale, nel caso in cui sia riscontrabile un danno dovuto ad omessa o carente diligenza, imprudenza o imperizia, il medico che prescrive una terapia off-label potrebbe incorrere in una responsabilità di tipo colposo. Il professionista che prescrive una cura fuori indicazione, in mancanza di una previa valutazione del rischio/beneficio derivante dalla somministrazione della cura sperimentale, è responsabile delle eventuali lesioni causate al paziente e direttamente collegabili alla terapia<sup>(m)</sup>. In alcuni casi, anche se molto discussi, è stata riscontrata una responsabilità penale di tipo doloso, per lesioni volontarie, nel caso di somministrazione di farmaci off-label ed esito infausto<sup>(n)</sup>. Parte della dottrina, avallata da parte della giurisprudenza, ritiene invece che la finalità curativa del medico sia concettualmente incompatibile con il dolo di lesioni. Secondo questo orientamento il professionista versa in dolo quando ha la coscienza di voler fare più male che bene e ciò viene escluso quando si accerta che il medico, nell'esercizio della sua attività, è mosso da finalità terapeutiche (13).

La prescrizione di un farmaco è ritenuta off-label anche quando l'indicazione terapeutica è autorizzata ma non è autorizzata la via o la modalità di somministrazione prescelta (14). Il Tribunale di Pistoia ad esempio, nel 2006, ha ritenuto responsabile un medico per il reato di lesioni volontarie (art. 582 c.p.) sotto

il profilo del dolo eventuale, per aver prescritto un farmaco per un'utilizzazione off-label al fine di sfruttarne alcuni effetti collaterali, in assenza del consenso informato in relazione a tutte le possibili conseguenze derivanti dal suo utilizzo e in assenza di letteratura scientifica che confermasse l'utilizzo del farmaco per quella terapia<sup>(6)</sup>. La Corte di Cassazione, chiamata a pronunciarsi sul caso, dopo aver confermato la corretta derubricazione del reato da doloso a colposo operata dalla Corte di Appello, ha evidenziato l'importanza del consenso informato nella prescrizione dei farmaci off-label in quanto condizione di legittimità dell'attività stessa. Secondo i giudici, pertanto, non è possibile fondare la colpa medica semplicemente sulla mancanza del consenso perché l'obbligo di acquisire il consenso informato non integra una regola cautelare la cui inosservanza influisce sulla colpevolezza. L'acquisizione del consenso è infatti preordinata a tutelare il diritto alla salute e il diritto alla scelta consapevole in relazione ai danni che eventualmente possono derivare dalla terapia. Di conseguenza, il medico che prescrive medicinali off-label risponde a titolo di colpa delle lesioni riportate dal paziente a causa della loro somministrazione, qualora non abbia compiuto un'attenta valutazione comparativa tra i benefici perseguiti ed i rischi connessi alla particolare utilizzazione del farmaco, nel caso di leggerezza nella prescrizione e indicazione dei dosaggi, in caso di mancanza di continui controlli sugli effetti della terapia e in caso di esistenza di medicinali più idonei a curare la patologia<sup>(7)</sup>.

La professione del medico attiene ad un'attività giuridicamente autorizzata, poiché socialmente utile, anche se per sua natura rischiosa, di conseguenza, il professionista, risponderà a titolo di colpa solo per quei danni che erano prevedibili mediante l'osservanza di quella diligenza richiesta dalla natura dell'attività e non risponderà dei danni imprevedibili che si siano, cioè, verificati nonostante la fedele osservanza delle *leges artis*. Il medico, pertanto, per essere esonerato da una eventuale responsabilità a titolo di colpa, in caso di paziente danneggiato da una terapia off-label, dovrebbe dimostrare di aver tenuto un comportamento diligente, che la particolare situazione del paziente e del suo quadro clinico imponeva una cura fuori indicazione e che non vi erano, in concreto, alternative valide.

Un'altra rilevante questione che si pone in relazione alla prescrizione di farmaci fuori indicazione, è quella relativa alla loro rimborsabilità. Se è vero che solo i farmaci in commercio sono rimborsabili dal sistema sanitario nazionale, si pone il problema della rimborsabilità dei farmaci off-label dal momento che è lo stesso Stato a non riconoscerne ed autorizzarne il relativo utilizzo. Ci si chiede quindi se il medico che prescrive un farmaco al di fuori delle indicazioni, non rischi, al contempo, di essere condannato a rimborsarne il costo all'ente ospedaliero di competenza, magari con la possibilità di esporre la struttura stessa ad un danno erariale nel caso in cui il paziente sia a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

### Commenti conclusivi

In conclusione, tenuto conto dell'eccezionalità del trattamento fuori indicazione, è da evidenziare come la scelta del medico di prescrivere una cura off-label sia strettamente collegata ad un fondamentale principio dell'*agere* del professionista: la libertà di cura, ovvero, la libertà terapeutica del medico. Con ciò si intende quella libertà di azione del sanitario che, specie nel campo oncologico, quando la medicina non può dare la certezza delle terapie, gli permette di accedere a cure alternative non ufficialmente sperimentate, previa informativa al paziente nonché valutazione dei rischi e benefici. Il medico, quindi, è libero di poter scegliere per il paziente la terapia che crede migliore in relazione al caso concreto, secondo la miglior scienza, coscienza ed esperienza assumendosene, tuttavia, la responsabilità.

È infatti ipotizzabile una responsabilità per colpa del medico qualora sia carente l'informazione alla base del consenso del paziente, quando il trattamento proposto non risponda a criteri di ragionevolezza scientifica riconosciuti a livello internazionale e quando esiste un efficace e riconosciuto trattamento terapeutico alternativo. L'uso di un farmaco non autorizzato può essere effettuato solo quando non vi siano cure alternative sperimentate e se il paziente ha espresso il suo consenso informato. Recente giurisprudenza ritiene che la scelta di un farmaco altamente tossico senza un'attenta valutazione e comparazione degli effetti

positivi e negativi costituisce colpa medica. Questo tipo di somministrazione infatti deve essere utilizzata solo in casi particolari e previo controllo delle condizioni del paziente da ripetersi nel corso della cura<sup>(9)</sup>.

Il problema che si apre, da un punto di vista giuridico, è quello di delineare i confini della responsabilità medica poiché questa, in mancanza di specifica disciplina, è suscettibile di diverse interpretazioni e applicazioni pratiche sia a livello dottrinale che giurisprudenziale, con conseguenti rischi di disparità di trattamento.

## Bibliografia

1. Casali PG. Executive Committee of ESMO: The off-label use of drugs in oncology: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO). *Ann Oncol* 2007; 18: 1923-5.
2. Gota V, Patial P. Off-label use of anti-cancer drugs in India: to be or not to be! *J Cancer Res Ther* 2011; 7: 35-9.
3. Felicetti V, Gremigni U, Cifaldi L. Off-label use in oncology. The Italian choice. *Recenti Prog Med* 2008; 99: 612-5.
4. Levêque D. Off-label use of anticancer drugs. *Lancet Oncol* 2008; 9: 1102-7.
5. Boos J. Off label use-label off use? *Ann Oncol* 2003; 14: 1-5.
6. Poole SG, Dooley MJ. Off-label prescribing in oncology. *Support Care Cancer* 2004; 12: 302-5.
7. American Society of Clinical Oncology. Reimbursement for cancer treatment: coverage of off-label drug indications. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3206-8.
8. Lerosé R, Musto P, Aieta M, *et al.* Off-label use of anti-cancer drugs between clinical practice and research: the Italian experience. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 505-12.
9. Graul AI. Promoting, improving and accelerating the drug development and approval processes. *Drug News Perspect* 2007; 20: 45-55.
10. Roila F, Ballatori E, Labianca R, *et al.* Off-label prescription of antineoplastic drugs: an Italian prospective, observational, multicenter survey. *Tumori* 2009; 95: 647-51.
11. Minghetti P, Palmieri I, Selmin F. La terapia farmacologica in assenza di medicinali registrati per la patologia diagnostica. *Rivista italiana di medicina legale* 2007; 29: 993-1010.
12. Piras P. La responsabilità del medico per le prescrizioni off label. In *Cass pen*, 05, 1963.
13. Magliona B, Comandone A, Corradi N. Patologia neoplastica e libertà di cura: aspetti medico legali della prescrizione off label in oncologia. *Rivista italiana di medicina legale* 2012; 2: 493-509.
14. Sardella I. La diligenza professionale nella pratica medica. *Rivista italiana di medicina legale* 2012; 1: 373-85.

## Giurisprudenza

- (a) E' la stessa Legge Finanziaria del 2008 a stabilire che in nessun caso il medico può prescrivere 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.
- (b) Cfr. *ex multis*, Cass. civ., sez. III, 03/02/2012, n. 1620, secondo cui "la responsabilità della struttura ospedaliera, fondata sul "contatto sociale", ha natura contrattuale. Ne consegue che, in virtù del contratto, la struttura deve fornire al paziente una prestazione assai articolata, definita genericamente di "assistenza sanitaria", che ingloba al suo interno, oltre alla prestazione principale medica, anche una serie di obblighi c.d. di protezione ed accessori. Così ricondotta la responsabilità della struttura ad un autonomo contratto (di ospedalità), la sua responsabilità per inadempimento si muove sulle linee tracciate dall'art. 1218 c.c., e, per quanto concerne le prestazioni mediche che essa svolge per il tramite dei medici propri ausiliari l'individuazione del fondamento di responsabilità dell'ente nell'inadempimento di obblighi propri della struttura consente quindi di abbandonare il richiamo, alquanto artificioso, alla disciplina del contratto d'opera professionale e di fondare semmai la responsabilità dell'ente per fatto dei dipendenti sulla base dell'Articolo 1228 c.c..".
- (c) "La responsabilità della casa di cura o dell'ente nei confronti del paziente ha natura contrattuale e può conseguire, ai sensi dell'art. 1218 c.c., non solo all'inadempimento delle obbligazioni direttamente a suo carico; ma anche, in virtù dell'art. 1228 c.c., all'inadempimento della prestazione medico-professionale svolta direttamente dal sanitario, quale suo ausiliario necessario pur in assenza di un rapporto di lavoro subordinato, comunque sussistendo un collegamento tra la prestazione da costui effettuata e la sua organizzazione aziendale, non rilevando in contrario al riguardo la circostanza che il sanitario risulti essere anche di fiducia dello stesso paziente, o comunque dal medesimo scelto". Tribunale Piacenza, 06/03/2012, n. 146.
- (d) Cfr. *ex multis* Cass. civ. sez.un., 11/01/2008 n. 577; Cass. civ. sez. III, 18/09/2009, n. 20101; Cass. civ. sez. III, 11/11/2011 n. 23562; Cass. civ. sez. III, 15/12/2011, n. 27000; Cass. civ. sez. III, 03/02/2012, n. 1620.
- (e) Cfr. Cass. civ. sez. III, 28/07/2011, n. 16543, secondo cui: "Il diritto al consenso informato del paziente, in quanto diritto irretrotrattabile della persona, va comunque e sempre rispettato dal sanitario, a meno che non ricorrano casi di urgenza, rinvenuti a seguito di un intervento concordato e programmato, per il quale sia stato richiesto ed ottenuto il consenso, e tali da porre in gravissimo pericolo la vita della persona - bene che riceve e si correda di una tutela primaria nella scala dei valori giuridici a fondamento dell'ordine giuridico e del vivere civile - o si tratti di trattamento sanitario obbligatorio. Tale consenso è talmente inderogabile che non assume alcuna rilevanza, al fine di escluderlo, il fatto che l'intervento absque pactis sia stato effettuato in modo tecnicamente corretto, per la semplice ragione che, a causa del totale deficit di informazione, il paziente non è posto in condizione di assentire al trattamento, consumandosi nei suoi confronti, comunque, una lesione di quella dignità che connota l'esistenza nei momenti cruciali della sofferenza fisica e/o psichica." Nello stesso



senso si veda Tribunale Roma, sez. XIII, 15/09/2011, n. 17710 secondo cui "In tema di responsabilità professionale, la sottoscrizione del consenso informato da parte del paziente rappresenta un requisito essenziale e non meramente formale al fine dell'attuazione delle procedure diagnostiche e terapeutiche sul medesimo, in quanto conferisce liceità giuridica e deontologica al trattamento medico, così come la mancata acquisizione di detto consenso rappresenta inesatto adempimento della prestazione dovuta dal chirurgo, di natura contrattuale, inerendo alla fase di esecuzione del contratto di opera professionale". Cfr. inoltre Cass. civ., sez. III, 09/02/2010, n. 2847.

<sup>(f)</sup> Art. 1176 c.c. "Nell'adempire l'obbligazione il debitore deve usare la diligenza del buon padre di famiglia. Nell'adempimento delle obbligazioni inerenti all'esercizio di una attività professionale, la diligenza deve valutarsi con riguardo alla natura dell'attività esercitata".

<sup>(g)</sup> Cass. civ. 13/01/2005 n. 583.

<sup>(h)</sup> Cass. civ. 22/01/1999 n. 589.

<sup>(i)</sup> Cfr. di recente, *ex multis*, Cass. civ., sez. III, 01/02/2011, n. 2334 secondo cui "la responsabilità del medico in ordine al danno subito dal paziente presuppone la violazione dei doveri inerenti allo svolgimento della professione, tra cui il dovere di diligenza da valutarsi in riferimento alla natura della specifica attività esercitata; tale diligenza non è quella del buon padre di famiglia ma quella del debitore qualificato ai sensi dell'art. 1176, comma 2, c.c. che comporta il rispetto degli accorgimenti e delle regole tecniche obiettivamente connesse all'esercizio della professione e ricomprende pertanto anche la perizia; la limitazione di responsabilità alle ipotesi di dolo e colpa grave di cui all'art. 2236, comma 2, c.c. non ricorre con riferimento ai danni causati per negligenza o imperizia ma soltanto per i casi implicanti risoluzione di problemi tecnici di particolare difficoltà che trascendono la preparazione media o non ancora sufficientemente studiati dalla scienza medica; quanto all'onere probatorio, spetta al medico provare che il caso era di particolare difficoltà e al paziente quali siano state le modalità di esecuzione inidonee ovvero a questi spetta provare che l'intervento era di facile esecuzione e al medico che l'insuccesso non è dipeso da suo difetto di diligenza".

<sup>(j)</sup> Cfr. Cass. civ. sez. III, 10/05/2000, n. 5945; Cass. civ. sez. III, 28/09/2009, n. 20790.

<sup>(k)</sup> Cass. civ. 29/03/1976 n. 1132; Cass. civ. 02/02/2005 n. 2042.

<sup>(l)</sup> "In tema di responsabilità civile nell'attività medico-chirurgica, il paziente che agisce in giudizio deducendo l'inesatto adempimento dell'obbligazione sanitaria deve provare il contratto e allegare l'inadempimento del professionista, restando a carico dell'obbligato (medico) l'onere di provare l'esatto adempimento con la conseguenza che la distinzione tra prestazione di facile esecuzione e prestazione implicante la soluzione di problemi tecnici di particolare difficoltà rileva soltanto per la valutazione del grado di diligenza e del corrispondente grado di colpa, restando comunque a carico del sanitario la prova che la prestazione era di particolare difficoltà". Cass. civ. 09/11/2006 n. 23918.

<sup>(m)</sup> "Il medico che prescriva medicinali "off-label" (cioè per finalità terapeutiche diverse da quelle che gli sono riconosciute) e che non agisca in via del tutto sperimentale, risponde a titolo di colpa e non di dolo delle lesioni riportate dal paziente a causa della loro somministrazione, qualora non abbia compiuto un'attenta valu-

tazione comparativa tra i benefici perseguiti ed i rischi connessi alla particolare utilizzazione del farmaco che era possibile prevedere sulla base della situazione clinica del paziente medesimo". Cass. pen. sez. IV, 24/06/2008, n. 37077.

<sup>(n)</sup> Trib. Milano 21/07/2000 n. 251. Nello specifico è stata ravvisata la volontà da parte del medico di perseguire una personale esperienza di ricerca per controllare l'efficacia di un farmaco senza avvalersi delle normali tecniche sperimentali e andando oltre il fine dell'attività medica. Nonostante alcuni dubbi sollevati dalla dottrina in ordine all'imputazione a titolo di dolo, si sono comunque registrati altri casi di condanne per il reato di lesioni volontarie nel caso di somministrazioni di farmaci off-label.

<sup>(o)</sup> Trib. Pistoia 24/11/2005 n. 440. Nel caso in esame il medico aveva somministrato un farmaco per la cura dell'obesità quando il suo utilizzo era riconosciuto solo per la cura dell'epilessia. Al medico, pertanto, veniva contestato il reato di lesioni personali volontarie per aver cagionato ad una giovane paziente minorenni sonnolenza, emicrania, disturbi oculari, incubi, allucinazioni, calcolosi renale per una durata superiore a quaranta giorni. La terapia sperimentale consisteva nello sfruttamento dell'effetto collaterale anoressizzante del medicinale per il dimagrimento della paziente. Il medicinale, però, era stato somministrato in dosaggi superiori a quelli consentiti, in mancanza di adeguata informazione e del consenso del paziente. Si è dunque trattato di uso di farmaco off-label somministrato in via sperimentale in mancanza di letteratura scientifica che accertasse l'uso del farmaco anche per la cura dell'obesità. Nel successivo giudizio di appello la Corte ha riqualificato il fatto non più come doloso ma come colposo. Il medico era quindi stato ritenuto colpevole, in secondo grado, di lesioni colpose gravi. Secondo i giudici di appello, la prescrizione farmacologica si basava su studi e pubblicazioni scientifiche ma il comportamento del professionista è stato ritenuto colposo per imprudenza nella scelta del tipo di cura e per la negligenza nella individuazione del corretto dosaggio.

<sup>(p)</sup> "Il medico che prescriva medicinali off-label (cioè per finalità terapeutiche diverse da quelle che gli sono riconosciute) e che non agisca in via del tutto sperimentale, risponde a titolo di colpa e non di dolo delle lesioni riportate dal paziente a causa della loro somministrazione, qualora non abbia compiuto un'attenta valutazione comparativa tra i benefici perseguiti ed i rischi connessi alla particolare utilizzazione del farmaco che era possibile prevedere sulla base della situazione clinica del paziente medesimo. (Fattispecie relativa alla prescrizione di un medicinale antiepilettico nell'ambito di un terapia relativa alla cura dell'obesità, in cui il medico, nell'aumentare il dosaggio del farmaco, aveva ommesso di procedere ad adeguata attività di monitoraggio del paziente e di valutare le ragioni della mancanza di una reazione positiva ai dosaggi inferiori)". Cass. pen. 24/06/2008 n. 37077.

<sup>(q)</sup> "È in colpa il medico che somministri al paziente un farmaco di cui siano noti gli effetti tossici per scopi terapeutici diversi da quelli autorizzati (pd. prescrizioni "off-label") in un caso in cui erano disponibili diverse ed efficaci terapie e senza un adeguato e continuo controllo degli effetti della terapia". Cass. 13/03/2008 n. 17499. Nella specie il medico è stato ritenuto responsabi-

le del reato di omicidio colposo (art. 589 c.p.) per aver prescritto un farmaco senza previ esami ematochimici della giovane paziente. Il farmaco era solitamente adottato per la cura delle neoplasie della prostata e quindi era stato considerato idoneo a curare la sintomatologia della ragazza (ovaio policistico con alterazioni quali acne, caduta capelli e irsutismo) che, per la particolare gravità degli effetti collaterali, cedeva per epatite fulminante determinata dall'assunzione del predetto farmaco. I giudici hanno ravvisato nella scelta terapeutica del medico una colpa professionale dovuta alla leggerezza nella prescrizione della cura off-label e al mancato continuo controllo degli effetti della terapia. Il professionista aveva somministrato un farmaco altamente tossico no-

nostante la scarsità delle ricerche scientifiche e la sussistenza di medicinali alternativi più idonei.

---

Received: 5.3.2013

Accepted: 3.6.2013

Address: Dr Jacopo Giuliani

Department of Oncology,

ASL 21 della Regione Veneto

Via Gianella 1 - 37045 Legnago (VR), Italy

Tel: ++39-0442632624

Fax: ++39-0442632469

E-mail: giuliani.jacopo@alice.it

