

La responsabilità professionale del medico nelle prescrizioni off-label

The professional liability of clinicians for off-label prescriptions

A. Zagari *

Direzione Sanitaria ASL MI3 di Monza

KEY WORDS

Professional liability
Off-label drugs
Prescribing
Legal consequences

Summary **INTRODUCTION** Even if shortly, this article deals with a question that is still largely unexplored by jurisprudence and doctrine, about the professional liability of clinicians for off-label prescriptions; that's to say the prescription of approved drugs for therapeutic indications and employments different from those they had been approved for. This work analyzes the main rules that regulate off-label prescriptions and some important elements correlated with the clinician's professional liability, such as guilt, damages and causality connection. **DISCUSSION** The regulations in force say that the clinician's prescription is fully legal only if the drug has been previously approved in the medicine data sheet for the same way of administration, dosage or therapeutic indications it has been actually prescribed to the patient (art. 3, 1st paragraph, L. 98/1998). Next to this general principle, the same law provides for some exceptions and provides for some exceptions to this general principle, giving the doctor the possibility of using an off-label drug for a therapeutic purpose different from that it had been registered, under his own responsibility and according to published scientific documents, after having informed the patient who must give his consent. It's clear that, since we are talking about something that is borderline between treatment and clinical experimentation, the doctrine considers dangerous this practice (art. 2050 c.c.). In this perspective (dangerous practice), in the event of damage to the patient, the doctor will have to prove he had taken all the right precautionary measures to avoid it, according to such a high level of diligence proportioned to the risk for the patient an off-label prescription can follow. Obviously, the more distant is the best practice from the therapy prescribed by the doctor, even if including treatments with off-labels, the heavier should be considered the professional guilt in the presence of damage for the patient. **CONCLUSIONS** in view of the considerable diffusion of off-label prescriptions, it seem to be necessary to regulate this custom, according to the context in which the prescription occurs. This also by reason of the fact that, in the "more innovating spheres", off-label prescriptions can be often an important opportunity that can bring about significant improvements, without forgetting that the use of off-labels exposes the patient to possible risks which must be considered by the doctor before prescribing.

Con questo intervento si vuole trattare, anche se brevemente, una questione ancora in gran parte inesplorata dalla dottrina e dalla giurisprudenza, riguardante la responsabilità professionale dei medici nella particolare ipotesi di prescrizione di farmaci off-label¹, vale a dire l'impiego nella pratica clinica di farmaci già registrati ma usati in maniera non conforme a quanto previsto dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto autorizzato². Si procederà quin-

di a esaminare i principali presupposti normativi e regolatori cui è subordinata la prescrizione di farmaci fuori indicazione da parte del medico, per poi illustrare i concetti di colpa, di danno e di nesso di causalità.

In merito alle condizioni di legittimità nelle prescrizioni di farmaci da parte del medico, si può affermare che l'atti-

¹ Si precisa che, nella trattazione, la prescrizione off-label sarà indifferentemente definita come "prescrizione off-label", ovvero "fuori indicazione", ovvero "non autorizzata".

² Si veda l'articolo di S. Gambetti, A. Lupattelli e S. Ventura in questa stessa rivista (Prescrizioni off-label in Medicina Interna: problematiche in causa, pp. 69-75).

* Corrispondenza:

Antonino Zagari, via Lombardia 41, 20035 Lissone (MI),
e-mail: zagari@virgilio.it

ività curativa del medico può reputarsi pienamente legittima soltanto quando il medicinale sia stato preventivamente autorizzato in sede ministeriale per le medesime modalità di somministrazione, dosaggi o indicazioni terapeutiche per le quali è stato effettivamente prescritto al paziente. Il principio basilare che si è appena schematizzato nei suoi contenuti generali è espressamente sancito dall'art. 3, comma 1, della Legge 94/1998. Tale principio è stato oggetto di recente regolamentazione da parte del legislatore con la Legge Finanziaria per l'anno 2007, e specificamente all'art. 1, comma 796, lettera z, si prevede che non è applicabile in modo diffuso e sistemico il ricorso a terapie farmacologiche al di fuori delle condizioni di autorizzazione all'immissione in commercio, nonché che l'eventuale ricorso a tali terapie è consentito solo nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali. Prevedendo, infine, che fino a quando le Regioni, con disposizioni proprie, non definiranno le diverse responsabilità dei dirigenti, l'eventuale danno erariale è addebitato al direttore sanitario delle Aziende Sanitarie Locali o delle Aziende Ospedaliere.

Definito il criterio generale, lo stesso legislatore si è premurato di circoscrivere anche le eccezioni a tale principio, attraverso una norma, anch'essa di portata generale e astratta, che stabilisce, al comma 2, art. 3, della Legge 94/1998, 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, della Legge 23 dicembre 1996, n. 648³, 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. Il legislatore sembra così suggerire un punto di mediazione tra il criterio generale del divieto di prescrizione fuori indicazione e l'opportunità che il medico curante,

secondo le evidenze scientifiche del momento e apparse su pubblicazioni accreditate, possa responsabilmente identificare la terapia più indicata per il caso concreto. Accanto alla complessiva valutazione clinica e all'assunzione di responsabilità da parte del medico, è fondamentale che si proceda a un'appropriata informazione del paziente e all'ottenimento del suo consenso.

Va ricordato che dal punto di vista giuridico il consenso, purché valido e consapevole⁴, può assumere valenza scriminante⁵. Analogamente, è necessario porre l'accento sul fatto che la formalizzazione del consenso non può in ogni caso comportare un alleviamento del livello di responsabilità per il medico che abbia sottoposto un paziente a un trattamento inadeguato o privo di giustificazione terapeutica, anche perché ciò darebbe luogo a un accordo nullo.

Definiti i presupposti per la prescrizione terapeutica all'interno dei limiti definiti dal legislatore, è possibile passare a esaminare la tematica più specifica delle responsabilità del medico. Il contesto generale in materia di responsabilità civile del medico, nell'ambito delle prestazioni ordinarie, 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'idonea preparazione e un'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., che statuisce che nei casi di problemi tecnici particolarmente difficili, come potrebbe essere la prestazione off-label, vi è la responsabilità del medico solo nei casi di dolo e 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 a eventuali difetti di prudenza e diligenza.

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, è evidente che, di fronte a una situazione che si colloca al limite tra la cura e la sperimentazione clinica, la dottrina ritiene che tale attività possa essere assimilata all'*attività pericolosa ex art. 2050 c.c.*⁶ In quest'ultima prospettiva (attività pericolosa) vi è 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, ve-

³ Questa norma riguarda la prescrizione per uso compassionevole di medicinali inseriti in un apposito elenco, predisposto e periodicamente aggiornato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), che sono: 1) medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati, ma non nel territorio nazionale; 2) medicinali non ancora autorizzati, ma sottoposti a sperimentazione clinica; 3) medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

⁴ Corte Assise Firenze 18 ottobre 1990 (in Riv It Med Legale 1991, 1333); Tribunale Firenze, 7 gennaio 1999 (in Resp Civ Prev 2000, 157); Cassazione Penale Sez. V, 21 aprile 1992 (in Cass Pen 1993, 63 nota [Melillo]); Cassazione Penale Sez. V, 21 aprile 1992 (in Difesa Pen 1994, Fasc. 44, 76 nota [Boscetto]); Tribunale Palermo, 31 gennaio 2000 (in Foro It 2000, II, 441); Cassazione Civile Sez. III, 25 novembre 1994, n. 10014 (in Giust Civ Mass 1994, fasc. 11).

⁵ Cassazione Sez. III, 23 maggio 2001, n. 7027 (in Foro It 2001, I, 2504); Cassazione Sez. III, 15 gennaio 1997, n. 364; Cassazione Sez. III, 25 novembre 1994, n. 10014 (in Foro It 1995, I, 2913).

⁶ Massimino F. La prescrizione dei farmaci "off-label": adempimenti, obblighi e responsabilità del medico. Danno Responsabilità 2003:925-37.

nendosi così a includere necessariamente tra le cautele obbligatorie da parte del medico un livello di diligenza elevato e commisurato alla pericolosità che la prescrizione off-label può comportare per il paziente. Si pretende, quindi, dal medico un comportamento ad alto contenuto professionale e che lo stesso prescriva sulla base di una diligenza coerente con la criticità a esso connaturata.

Chiariti brevemente alcuni concetti civilistici della responsabilità professionale, è opportuno precisare l'elemento soggettivo del reato (dolo o colpa) specie per i casi in cui vi siano lesioni personali o la morte del paziente. Relativamente a questo aspetto, una recente sentenza di merito del Tribunale Penale di Pistoia⁷ ha statuito che sussiste la responsabilità per il reato di *lesioni dolose*, nell'accezione del dolo eventuale, nel comportamento del medico che prescriva un farmaco per una somministrazione e utilizzazione cosiddetta "fuori indicazione" o "off-label" per sfruttare alcuni particolari effetti collaterali, allorché dall'utilizzazione e somministrazione del farmaco medesimo derivi per il paziente una malattia rilevante ai sensi dell'art. 582 c.p. e il paziente non abbia rilasciato al sanitario il consenso informato a ogni possibile conseguenza derivante da un siffatto utilizzo. Il medico, nel caso di specie, era conscio del fatto che quella somministrazione del farmaco, oltre al probabile e sperato beneficio, avrebbe potuto anche produrre (come poi ha prodotto) ulteriori non necessarie menomazioni dell'integrità fisica della paziente. Così agendo ha quindi accettato il rischio dell'insorgenza di questi ulteriori effetti collaterali, ponendosi nell'alveo del cosiddetto "dolo eventuale"⁸.

Sempre su questo tema, la Suprema Corte di Cassazione ha sancito che sussiste una responsabilità *colposa* del medico per aver egli somministrato, nell'ambito di un trattamento di mesoterapia effettuato per combattere la "cellulite", un cocktail di sostanze farmacologiche in modalità "off-label", alcune delle quali, come sostenuto dai periti delle parti lese, controindicate e ufficialmente ritenute inefficaci per l'indicazione specifica, procurando nella fattispecie accessi asettici sottocutanei. Tale responsabilità è anche correlata a un consenso informato "viziato", insufficiente e quindi invalidato e alla prevedibilità dell'evento a causa del rischio noto⁹.

Al di là della fattispecie dolosa, che a parere di chi scrive difficilmente può rappresentare l'elemento psicologico del medico, è opportuno specificare invece in quali circostanze possa concretamente configurarsi un atteggiamento colposo da parte del medico e, a tale 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 precedentemente. In questo senso, infatti, l'esistenza di una disposizione legislativa come l'art. 3, comma 2, della Legge 94/1998, che definisce i presupposti per la prescrizione off-label, agevola sicuramente il lavoro dell'interprete, perché la violazione delle condizioni elencate può determinare, già di per sé, una fattispecie di colpa per l'*inosseranza di leggi, regolamenti, ordini¹⁰ o discipline¹¹* (art. 43 c.p.), vale a dire di tutte quelle regole codificate che mirano a evitare la realizzazione di un evento dannoso. Occorre però dire che l'aspetto più critico, nell'ambito della prescrizione off-label, è legato alla valutazione dell'appropriatezza della prescrizione che, attraverso un'analisi medico-scientifica, dovrà considerare:

- prescrizioni utilizzate "off-label" ma del tutto appropriate e con un'evidenza di efficacia consolidata;
- farmaci utilizzati in modo inappropriato, ossia farmaci utilizzati – in modo non sperimentale – al di fuori delle indicazioni terapeutiche autorizzate, in assenza di evidenza scientifica adeguata a supportare il loro uso nella pratica clinica.

Ovviamente, quanto maggiore dovesse rivelarsi la distanza tra la migliore pratica clinica – quand'anche comprensiva di trattamenti farmacologici "off-label" che, comunque, potrebbero concorrere a definire il trattamento più appropriato – e la terapia adottata dal medico nel caso specifico, tanto più grave dovrebbe considerarsi la colpa in presenza di un evento lesivo per il paziente. Una simile valutazione rischia comunque di essere connotata da un ampio 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 strutture qualificate, è immaginabile con maggior frequenza l'ipotesi in cui vi sia 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.

Sempre in tema di responsabilità è opportuno precisare che, qualora la prescrizione "off-label" sia disposta all'interno di una struttura ospedaliera, la responsabilità potrebbe essere estesa al primario, per la posizione di garanzia che egli assume nei confronti del malato. Ciò si concilia con i poteri che sono conferiti a quest'ultimo dalle leggi vigenti e con l'obbligo di definizione dei criteri diagnostici e

⁷ Tribunale di Pistoia, Sent. n. 440 del 20 gennaio 2006.

⁸ 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, a una vera e propria violazione del fatto. Per converso, nell'ipotesi 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".

⁹ Sull'elemento psicologico del reato: Cassazione Penale, Sent. n. 30057, 12 settembre 2006.

¹⁰ Norme con destinatario individuale, poste da un'autorità pubblica o privata.

¹¹ Norme generali, diverse da leggi o regolamenti, poste da un'autorità pubblica o privata.

terapeutici che competono al primario, al quale è rimesso anche l'obbligo di vigilare sulla loro esatta esecuzione da parte degli altri dirigenti medici¹².

Per ciò che riguarda l'onere della prova nella prescrizione dei medicinali fuori indicazione, così come delineato dagli artt. 2050, 2236 e 2697 c.c., nel caso di danno al paziente, vi è l'obbligo per il medico di dimostrare che il mancato conseguimento di un risultato curativo non è dovuto a una scelta terapeutica sbagliata, ovvero dimostrare la presumibile inefficacia di una terapia tradizionale in relazione al caso concreto. Immediatamente connessa a una simile conclusione è un'ulteriore riflessione relativa al nesso di causalità tra la condotta atipica del medico e 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. Il nesso causale può, secondo la Suprema Corte, essere ravvisato quando, alla stregua del giudizio controfattuale condotto sulla base di una generalizzata regola di esperienza o di una legge scientifica (universale o statistica)¹³, si accerti che, ipotizzandosi come realizzata dal sanitario la condotta doverosa impeditiva dell'evento *hic et*

nunc, l'evento lesivo non si sarebbe verificato, *ovvero si sarebbe inevitabilmente verificato, ma (nel quando) in epoca significativamente posteriore o (per come) con minore intensità lesiva*¹⁴; in altri termini, sussiste il nesso di causalità quando la scelta della terapia off-label costituisce condizione necessaria per il verificarsi dell'evento lesivo. L'insufficienza, la contraddittorietà e l'incertezza del riscontro probatorio sulla ricostruzione del nesso causale (quindi il ragionevole dubbio, in base all'evidenza disponibile, sulla reale efficacia condizionante della condotta omissiva rispetto ad altri fattori interagenti nella produzione dell'evento lesivo) comportano la neutralizzazione dell'ipotesi prospettata dall'accusa e l'esito assolutorio del giudizio¹⁵.

Concludendo, vista la notevole diffusione del fenomeno, appare necessario prevedere un'ipotesi di regolamentazione di tale prassi, a seconda del contesto in cui s'inserisce detta prescrizione. Ciò anche in ragione del fatto che, spesso, negli ambiti "più innovativi" la prescrizione off-label può costituire un'importante opportunità e portare a progressi significativi, non dimenticando che l'impiego di off-label espone il paziente a potenziali rischi che vanno attentamente valutati da ogni medico prima di procedere a una prescrizione fuori indicazione.

¹² L'art. 15, punto 6, del D.Lgs 502/1992 (così come integrato da leggi successive) prevede che «ai dirigenti con incarico di direzione di struttura complessa sono attribuite, oltre a quelle derivanti dalle specifiche competenze professionali, funzioni di direzione e organizzazione della struttura, da attuarsi, nell'ambito degli indirizzi operativi e gestionali del dipartimento di appartenenza, anche mediante direttive a tutto il personale operante nella stessa, e l'adozione delle relative decisioni necessarie per il corretto espletamento del servizio e per realizzare l'appropriatezza degli interventi con finalità preventive, diagnostiche, terapeutiche e riabilitative, attuati nella struttura loro affidata. Il dirigente è responsabile dell'efficace ed efficiente gestione delle risorse attribuite. I risultati della gestione sono sottoposti a verifica annuale tramite il nucleo di valutazione».

¹³ Sono leggi generali di copertura sia le leggi universali, che sono in grado di affermare che la verificazione di un evento è invariabilmente accompagnata dalla verificazione di un altro evento, sia le leggi statistiche, che si limitano, invece, ad affermare che il verificarsi di un evento è accompagnato dal verificarsi di un altro evento soltanto in una certa percentuale di casi, sicché per il giudice che si avvalga del modello della sussunzione sotto leggi statistiche il giudizio deve essere altamente probabile e rapportato al momento della commissione del fatto (giudizio *ex ante*). Corte Suprema di Cassazione Sezioni Unite Penali, udienza 10 luglio 2002 n. 27 Reg. Gen. N. 37809/00. Si veda anche Barni M. Il rapporto di causalità materiale in medicina legale. Milano: Giuffrè, 1995:51.

¹⁴ Sull'accertamento della causalità omissiva nelle sentenze di responsabilità medica intervengono le Sezioni Unite della Corte di Cassazione. Riv Diritto Professioni Sanitarie 2002;4:310-11.

¹⁵ Corte Suprema di Cassazione Sezioni Unite Penali sentenza n. 30328 dell'11 settembre 2002 (Riv Diritto Professioni Sanitarie 2002; 4:299).