

**ISSN 1127-8579**

**Pubblicato dal 12/06/2012**

**All'indirizzo <http://www.diritto.it/docs/33588-la-responsabilità-da-prescrizione-di-farmaci-off-label>**

**Autore: Maria Carmen Agnello**

## **La responsabilità da prescrizione di farmaci off label**

## Avv. Maria Carmen Agnello

### **La responsabilità da prescrizione di farmaci off label**

Indice:

I.Premessa- II. L'evoluzione normativa ed i profili problematici al commercio di specialità medicinali- 1. L'iter dell'autorizzazione all'immissione in commercio: i limiti, gli adempimenti e le condizioni di legittimità- 2. Le questioni problematiche nei rapporti tra farmaci originali e generici- III. La prescrizione di farmaci off label-1.L'attività prescrittiva del medico- 2. L'attività di prescrizione di farmaci off label-IV. La responsabilità del medico per prescrizioni di medicinali off label – 1.Il consenso informato- 2. La natura e l'onere probatorio della responsabilità

#### **I. Premessa**

Con il termine “*farmaco*” secondo la definizione dell’OMS, si intende “qualsiasi sostanza chimica o prodotto utilizzato per modificare o esaminare funzioni fisiologiche o stati patologici a beneficio del paziente”. L’art. 1 del decreto legislativo del 24 aprile 2006, n. 219, di recepimento di diverse direttive europee definisce il medicinale “ogni sostanza o associazione di sostanze che puo' essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica”. Tuttavia, occorre rilevare che il farmaco può costituire sia un rimedio benefico, ma anche può determinare degli effetti tossici, secondo le modalità di utilizzo e le presenti o preesistenti condizioni del malato<sup>1</sup>.

In base a tali caratteristiche benefiche e nocive, la dottrina tedesca<sup>2</sup> ha rilevato come la scelta relativa all’immissione sul mercato di un farmaco presenti dei margini di incertezza e dei profili di rischio, relativi alla previsione ed alla valutazione delle possibili conseguenze sulla salute. Invero, la sperimentazione sui farmaci è svolta, su un numero di casi limitati e per un breve periodo, quindi i risultati non possono avere una valenza generale. In particolare, non si può escludere, che i

---

<sup>1</sup> Si v. la definizione in Enc. Treccani, farmaco, s. m. [dal gr. φάρακον] “*Qualsiasi sostanza, inorganica od organica, naturale o sintetica, capace di produrre in un organismo vivente modificazioni funzionali, utili o dannose, mediante un'azione chimica, fisico-chimica o fisica. Quando l'impiego di un farmaco è volto a ricondurre alla norma una funzione patologicamente alterata o a favorire i processi riparativi di una lesione si può anche usare il termine medicamento*”. La definizione di medicinale agg. e s. m. [dal lat. medicinalis, der. dell’agg. medicinus; come agg. Dotato di proprietà curative; sostantivo, nome generico di ogni preparato medicinale, o cura medica, o altro mezzo, adoperati per combattere o alleviare la malattia. Per una ricostruzione del farmaco si v. L. Caprino, Il Farmaco 7000 anni di storia, dal rimedio empirico alle biotecnologie, di Armando editore, 2011. L’autore rileva che “nell’antica Grecia, col nome *pharmacon* si indicava sia una sostanza tossica che un medicamento, inteso quest’ultimo come sostanza atta a curare uno stato morboso. Nel IV secolo A.C. Ippocrate sostiene che sono farmaci tutte le sostanze capaci di variare lo stato esistente dell’organismo, ovvero di determinarne modificazioni funzionali. Questa definizione di farmaco, che non fa differenza tra sostanza capace di recare danno e sostanza capace di recare beneficio al malato, viene ancora utilizzata ai nostri giorni. E’ sempre farmaco sia un medicamento capace di curare stati morbosì, sia sostanze, come gli inquinanti ambientali, capaci di recare danno ai soggetti viventi”. L’autore riporta l’orientamento espresso dalla giurisprudenza della Corte di Giustizia, che ha individuato i criteri di caratterizzazione del farmaco, al fine di distinguerlo da ciò che non può essere considerato tale. Secondo tale impostazione “il termine medicamento indica le sostanze (o associazioni di sostanze) capaci, in considerazione della composizione e del dosaggio, del principio attivo presente, di ripristinare, correggere o modificare in modo significativo le funzioni fisiologiche dell'uomo, attraverso un'azione farmacologica, immunologica, nonché la sostanza utilizzata per stabilire una diagnosi medica”.

<sup>2</sup> Si v. Di Fabio, *Risikoentscheidungen im Rechtsstaat*, Mohr Siebeck, Tuebingen 1994, sul problema del rischio.

prodotti farmaceutici, pur essendo finalizzati ad un miglioramento della salute del paziente, possono avere un esito contrario attraverso degli effetti collaterali ( side effect)<sup>3</sup>.

In tale settore, non si può tenere distinta la politica sanitaria da quella industriale. Se da un lato, la somministrazione di un farmaco sperimentato o non sperimentato può essere nocivo, l'omissione o il ritardo nell'immissione può precludere l'immissione nel mercato di un prodotto benefico. A tale stregua, nella sperimentazione e nella valutazione sulla commercializzazione di un farmaco possono incidere diversi aspetti a volte configgenti<sup>4</sup>. In particolare, si possono configurare dei conflitti d'interessi tra diversi soggetti, quali le imprese produttrici, il campo della ricerca, i medici, le strutture sanitarie ed infine i pazienti -consumatori<sup>5</sup>. Da un lato, le aziende farmaceutiche, al fine di incrementare il profitto e mantenere le quote di mercato, investono nella ricerca di nuovi farmaci o prodotti tecnologici ed abbandonano settori produttivi, verso cui non hanno più un interesse economico per un calo dei consumi (i farmaci orfani)<sup>6</sup>. Di fronte alle industrie vi sono i medici, sottoposti alle pressioni di tali imprese farmaceutiche, che adottano diverse strategie per indurre a pre-

---

<sup>3</sup> Si pensi al Caso Brown , ad oggetto una *class action* promossa dalle figlie di donne che, durante la gravidanza, avevano assunto il farmaco Des per evitare aborti, che aveva causato l'adenocarcinoma. Si v. *Brown v. Abbott Laboratories et al.*, Corte Suprema della California, 31 marzo 1988, in *Foro it.*, 1989, IV, 119, con note di G.Ponzanelli , *Il caso Brown e il diritto italiano della responsabilità civile del produttore* . In ordine agli effetti nocivi dei medicinali e della disciplina, si v. F.C. Woossid e G.M. Sealinger, Manufacturer's Liability, in F.C. Woodside, Drug Product Liability, Newark-San Francisco, 2007, II, cap. 14, 6, secondo cui “*Drugs are different than other products because they can be toxic. This unique property of pharmaceutical agents is why there are a myriad of statutes, rules and regulations...that govern each aspect of drug distribution from initial testing in animals to ultimate consumption by the patient. Furthermore, unlike products that are designed to be safe when properly used, a drug can cause a catastrophe even when the most elaborate precautions known to medical science have been carefully followed. The drug, however, may be very beneficial and life-saving despite these dangers*

<sup>4</sup> Si v. Comitato Nazionale di Bioetica, parere 8 giugno 2006, sui «conflitti di interessi nella ricerca biomedica e nella pratica clinica», secondo cui “*Un farmaco, ad esempio, viene valutato per le possibilità terapeutiche che può esplicare nei vari ambienti sociali di un medesimo paese, e in paesi diversi del mondo; contemporaneamente, esso viene valutato anche per diversi altri fattori: i possibili effetti collaterali, le spese necessarie per trasformarlo da molecola potenzialmente dotata di effetti terapeutici in un farmaco commercializzabile, i possibili ricavi e i guadagni che esso può produrre, i farmaci consimili con i quali esso dovrà entrare in competizione, il tempo prevedibile in cui potrà restare sul mercato, l'accoglienza che riceverà nel mondo medico, ecc*

<sup>5</sup> Si v. Comitato Nazionale di Bioetica, parere 8 giugno 2006, sui «conflitti di interessi nella ricerca biomedica e nella pratica clinica», rileva che “*la fenomenologia dei possibili conflitti d'interesse è vasta ed estremamente polimorfa e lo stesso concetto di "conflitto d'interesse" non è sempre chiaro e univoco. Secondo una definizione, oggi largamente accettata, "si ha un conflitto d'interesse quando ci si trova in una condizione nella quale il giudizio professionale riguardante un interesse primario (la salute di un paziente o la veridicità dei risultati di una ricerca o l'oggettività della prestazione di un'informazione) tende a essere indebitamente influenzato da un interesse secondario (guadagno economico, vantaggio personale)" (Bobbio 2001)*”. In linea generale, il parere rileva che“ *il conflitto di interessi costituisce una condizione e non un comportamento*” e come tale il ruolo della bioetica nell'affrontare situazioni di conflitti d'interessi è, “*di indicare un limite che renda difficilmente praticabili i comportamenti riprovevoli o che stabilisca dove uno status del conflitto genera un comportamento disapprovabile*”. In particolare, si afferma che “*nell'ambito della ricerca scientifica che in quello della pratica clinica, si ritiene fondamentale la correttezza metodologica ed etica con cui si producono i dati scientifici. Nel primo caso, dovranno essere valutati soprattutto gli interessi generali dei malati. Nel caso dell'attività clinica, la soluzione non può essere trovata che nel riferimento ad un principio superiore a quello provocato dal conflitto d'interessi: il bene del paziente*”.

<sup>6</sup> Si v. Comitato Nazionale di Bioetica, parere 8 giugno 2006, sui «conflitti di interessi nella ricerca biomedica e nella pratica clinica», individua un rapporto di “*ricercatore/committente*” fra il medico che esegue una ricerca e l'industria che programma, organizza e finanzia tale ricerca. In particolare, si rileva che “*la figura del medico-ricercatore può divenire subalterna a quella del committente*” in quanto sussiste “*un interesse dell'industria consiste nel valorizzare al massimo il prodotto sul quale ha investito le proprie risorse, il fine del medico-ricercatore dovrebbe essere quello di descrivere “come stanno le cose” senza farsi influenzare da scopi diversi. Invece, si rileva che “ un ricercatore privo di contatti con il mondo industriale, ha un interesse personale nel concludere positivamente la propria ricerca: infatti, studi che dimostrino l'efficacia di un farmaco o l'utilità clinica di uno strumento sono in genere più apprezzati e favoriscono maggiormente la carriera di uno sperimentatore di studi che hanno dato esito negativo*” . A tale stregua, sono stati individuati interessi diretti ed indiretti. I primi si realizzano quando il medico-ricercatore riceve un compenso dall'industria che finanzia la ricerca. I conflitti indiretti si realizzano quando il medico-ricercatore riceve da questa industria altre forme di vantaggi .

ferire i propri prodotti. In tale contesto, i pazienti non possono subire gli interessi economici sopra esposti. Infine, le istituzioni pubbliche, al fine di contenere la spesa farmaceutica e prevenire abusi derivanti dalla produzione e commercializzazione di farmaci, regolano il mercato farmaceutico attraverso provvedimenti relativi alla regolazione dei prezzi dei farmaci, all'autorizzazione e stratificazione dei farmaci in fasce diverse, al controllo delle prescrizioni mediche ed all'esclusione dei prodotti inefficaci o superati.

Si tratta di un comparto, che presenta differenti discipline all'interno del nostro ordinamento ed a livello europeo. A tale stregua, si avverte l'esigenza di scelte del legislatore e di una gestione del settore meno frazionata e più armonizzata, al fine di trovare un equilibrio tra gli interessi sopra esposti.

A questo punto, è necessario esaminare la normativa nazionale ed europea relativa a tale settore. Il legislatore interviene nel settore farmaceutico, in attuazione di quanto espresso dall'art. 32 Cost., che prevede il diritto della salute, tutelato come diritto fondamentale dell'individuo e della collettività. La tutela della salute avviene attraverso il contemperamento tra l'esigenza di apprezzare opportune forme di controllo sulla somministrazione di medicinali ed il diritto di rilievo costituzionale, al libero esercizio di un'attività economica, quale la vendita di prodotti farmaceutici. A tale stregua, un altro fondamento costituzionale dell'intervento nel settore farmaceutico è individuabile nell'art. 41 Cost., secondo cui l'iniziativa economica privata «*non deve svolgersi in contrasto con l'utilità sociale o in modo da recare danno alla sicurezza, alla libertà, alla dignità umana*». In particolare, gli interventi pubblici sulle attività inerenti alla produzione dei farmaci hanno fondamento nell'art. 41, comma 3, Cost., che prevede la determinazione dei programmi e dei controlli opportuni ad indirizzare e coordinare l'attività economica ai «fini sociali». Da quanto esposto consegue che, il legislatore è tenuto a regolare il mercato farmaceutico, attraverso interventi per il perseguimento dell'interesse pubblico, di «*funzione sociale*» del farmaco, unitamente alla finalità pubblica della produzione ed alla tutela dei consumatori<sup>7</sup>.

Ai fini di una migliore comprensione della rilevanza della questione, giova effettuare una premessa storica sull'attività di controllo sui farmaci. Fino al XX secolo, i medici e o i farmacisti decidevano sulla produzione e sulla vendita e vigilavano sulla somministrazione dei farmaci, mentre la pubblica autorità effettuava la scelta dell'immissione di un farmaco sul mercato<sup>8</sup>. Fino agli anni '60, il settore farmaceutico è stato regolato in modo differente negli stati membri della Comunità. A seguito della crisi del talidomide (sedativo causa di gravi malformazioni nei feti) nel 1961, l'immissione in commercio dei farmaci è stata regolamentata dal diritto europeo<sup>9</sup>. La prima direttiva 65/65/CEE ha reso obbligatoria negli stati membri l'adozione di procedure di autorizzazione al-

<sup>7</sup> Si v. le lezioni di filosofia del diritto degli anni 1822-3 e 1824-5, da G.W.F Hegel, in Le filosofie del diritto, D. Losurdo (a cura di), Milano, 1989, in riferimento alla funzione dello Stato di intervento a garanzia e protezione della salute “La ‘polizia’, affermava Hegel, “deve dunque provvedere a tali questioni di interesse generale: [...] controllo degli articoli di consumo quotidiano e delle loro condizioni igienico-sanitarie. Alcune persone devono qui esercitare il controllo. Così anche per i medicinali. Le medicine sono un bisogno generale, ma non può giudicare l'individuo se siano valide o quelle giuste, devono farlo i farmacologi. (...)”.

<sup>8</sup> Parte della dottrina ha definito tale scelta “public choice”. Koeck rileva che ai due poli del bilanciamento vi sia un unico bene giuridico, ossia la tutela della salute e della vita (in *Risikoverwaltung und Risikoverwaltungsrecht- das Beispiel des Arzneimittelrechts*, p. 23).

<sup>9</sup> Sul legame tra lo scandalo del talidomide e la disciplina dei farmaci a livello europeo cfr. Gnes, *Farmaci*, in Chiti /Greco (a cura di) *Trattato di diritto amministrativo europeo*, Milano 2007, parte spec. Tomo II, Milano 2007, 1076.

l'immissione in commercio dei farmaci, al fine di garantire la qualità e la sicurezza. Tale direttiva ha previsto le modalità di presentazione della domanda di autorizzazione ed i casi di rigetto da parte delle autorità nazionali competenti, lasciando alla volontà degli Stati membri la concreta attuazione<sup>10</sup>. La direttiva del 1965, in seguito modificata ed integrata, ha inteso tutelare la libertà di circolazione dei prodotti medicinali e la salute dei pazienti<sup>11</sup>.

Tale duplice finalità ispira l'attuale normativa europea del settore, che nell'ambito della tutela del diritto alla salute, intende prevenire un possibile contrasto tra l'innovazione nella ricerca scientifica, le pressioni economiche dell'industria farmaceutica ed i possibili effetti nocivi dei farmaci<sup>12</sup>.

Al riguardo, è stata avviata una riflessione sulla responsabilità delle imprese in merito alle questioni dei prezzi e dei rimborsi, dell'etica, della trasparenza e dell'accesso ai medicinali<sup>13</sup>. In riferimen-

<sup>10</sup> La direttiva CE n. 65/65 del Consiglio del 26 gennaio 1965, *per il riavvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative relative alle specialità medicinali*, modificata dalle direttive CEE n. 66/454, n. 75/319. n. 83/570; n. 87/21; n. 89/341 en. 39/93 e abrogata e sostituita dalla dir. CE 2002/83. La direttiva del 1965 è stata recepita nel nostro ordinamento nel 1991 con il decr. Lgs. n. 178.

<sup>11</sup> Sottolinea tale duplice finalità della direttiva del 1965 e l'intreccio tra il fine di tutelare la salute e quello di promuovere la libera circolazione dei farmaci, per cui uno non può realizzarsi senza che insieme si realizzino anche l'altro. Pastorini, in *La normativa comunitaria in tema di autorizzazione e vigilanza sui medicinali dalla direttiva n. 65/65 al regolamento n. 2309/1993*, in *Riv. It. Dir. Pubbl. Comun.*, 1996, 330. In generale, sulla disciplina dei prodotti farmaceutici nel diritto europeo si veda Torchia, *Il governo delle differenze. Il principio di equivalenza nell'ordinamento europeo*, Bologna 2005, 88-91; Chiti E., *I procedimenti in cui intervengono le agenzie europee*, in Bignami /Cassese (a cura di), *Il procedimento amministrativo nel diritto europeo*, Milano 2004, 339 e 343 ss.; Id., *Le Agenzie europee. Unità e decentramento nelle amministrazioni comunitarie*, Padova 2002, 163 ss.

<sup>12</sup> Si v. Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali (GU L 136 del 30.4.2004, pag. 1). Regolamento (CE) n. 297/95 del Consiglio, del 10 febbraio 1995, concernente i diritti spettanti all'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (GU L 35 del 15.2.1995, pag. 1). Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GU L 311 del 28.11.2001, pag. 67). Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani (GU L 18 del 22.1.2000, pag. 1). Regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004 (GU L 324 del 10.12.2007, pag. 121). Direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 4 aprile 2001, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano. (GU L 121 dell'1.5.2001, pag. 34). Direttiva 2001/82/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali veterinari (GU L 311 del 28.11.2001, pag. 1). Regolamento (CE) n. 470/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 maggio 2009, che stabilisce procedure comunitarie per la determinazione di limiti di residui di sostanze farmacologicamente attive negli alimenti di origine animale, abroga il regolamento (CEE) n. 2377/90 del Consiglio e modifica la direttiva 2001/82/CE del Parlamento europeo e del Consiglio e il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio (GU L 152 del 16.6.2009, pag. 11). Per un elenco della legislazione fondamentale ed altra legislazione concernente i farmaci, [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1/index_en.htm). farmaci ad uso veterinario: [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-5/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-5/index_en.htm), EUDRALEX, per la legislazione europea sui farmaci e SCADPlus Directorate General Health & consumersLast update: 14/05/2012 , per una sintesi della legislazione. La proposta di Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio, "Sulla istituzione del programma "Salute per la crescita", terzo programma pluriennale d'azione dell'UE in materia di salute per il periodo 2014-2020" (Bruxelles, 9.11.2011 COM(2011), persegue una strategia per una crescita intelligente, sostenibile e inclusiva", attraverso l'innovazione nell'assistenza sanitaria, come quella derivante da iniziative prioritarie come "Unione dell'innovazione". Sul conflitto tra una situazione di fiducia nella ricerca farmaceutica e di sfiducia nell'impresa produttrice e sull'ambivalenza del ruolo dello "Stato preventivo", che al contempo vuole garantire la sicurezza farmaceutica, ma senza impedire l'innovazione cfr. Di Fabio, *Risikoentscheidungen im Rechtsstaat*, cit., p. 167. Sull'rapporto tra rischio e innovazione e sulla la necessità che il controllo del rischio sia accompagnato da adeguate misure di incentivo alla ricerca e allo sviluppo, per evitare che abbia per effetto un blocco dell'innovazione si veda Hoffmann-Riem, *Risiko-und Innovationsrecht im Verbund*, in *Die Verwaltung* 2005, fasc. 2 , p. 145 e ss.

<sup>13</sup>Nella proposta di Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio, "Sulla istituzione del programma "Salute per la crescita", terzo programma pluriennale d'azione dell'UE in materia di salute per il periodo 2014-2020" (Bruxelles, 9.11.2011 COM(2011) ha rilevato che " (...)è fondamentale sostenere gli sforzi degli Stati membri per migliorare la sostenibilità dei sistemi sanitari, se si vuole garantire loro di poter fornire cure sanitarie di elevata qualità per tutti ora come in futuro. Alla conferenza ministeriale organizzata dalla presidenza belga sul tema "Innovazione e solidarietà nel settore farmaceutico", il vicepresidente della Commissione Antonio Tajani, responsabile

to ai prezzi ed ai rimborsi, l'indirizzo europeo è rivolto all'osservanza del principio di sussidiarietà, mentre per quanto riguarda l'etica e la trasparenza, si persegue l'obiettivo di consentire lo scambio di informazioni e di individuazione delle best practice in tale settore<sup>14</sup>. Infine, l'azione europea promuoverà la collaborazione tra gli Stati membri e le parti interessate, al fine di esaminare le condizioni in grado di consentire un accesso equo e tempestivo ai medicinali, di cui sia stata autorizzata l'immissione in commercio. All'uopo, sarà necessario sia agevolare l'accesso ai trattamenti innovativi, attraverso l'autorizzazione, che sviluppare forme di responsabilizzazione per l'accesso ai medicinali<sup>15</sup>.

La direttiva 2001/83/CE del 6 novembre 2001, nel riordinare in un unico codice la materia, abrogando la precedente direttiva, afferma *che “lo scopo principale delle norme relative alla produzione, alla distribuzione e all’uso di medicinali deve essere quello di assicurare la tutela della sanità pubblica”*, ma che tale scopo *“deve essere raggiunto avvalendosi di mezzi che non ostacolino lo sviluppo dell’industria farmaceutica e gli scambi di medicinali all’interno della comunità europea”*<sup>16</sup>. Tale obiettivo è perseguito, attraverso l'armonizzazione dei procedimenti di autorizzazione nazionale all'immissione in commercio e di farmacovigilanza. Si tratta di una disciplina dettagliata, che prevede esigui

---

per l'industria e l'imprenditoria, ha dichiarato: *"Attribuisco un'importanza enorme alla responsabilità sociale delle imprese. Nel settore farmaceutico, tale responsabilità è ancora più importante in quanto queste imprese sono intrinsecamente legate all'interesse generale. Non bisogna, tuttavia, dimenticare che si tratta di aziende legate anche a logiche di mercato. Penso sia giunto il momento di avviare una riflessione specifica a livello europeo in questo settore in modo da coniugare gli imperativi commerciali e i bisogni della società"*. Al riguardo, è stato affermato che *“ il contributo che l’industria farmaceutica può fornire ai cittadini, è necessario che le strategie siano coerenti con i bisogni della società e che tutte le parti interessate siano pronte a farsi carico delle loro responsabilità. La riflessione sarà realizzata in modo da attivare una dinamica che coinvolga le autorità nazionali, l’industria e altri soggetti interessati del settore pubblico e della società civile”*. In euro press releases “Un’industria farmaceutica innovativa e capace di rispondere ai bisogni della società, Reference: IP/10/1170 Date: 24/09/2010.

<sup>14</sup>

<sup>15</sup> Sul rapporto tra tutela della salute e vincoli di bilancio, nella proposta di Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio, *“Sulla istituzione del programma "Salute per la crescita"*, terzo programma pluriennale d'azione dell'UE in materia di salute per il periodo 2014-2020” (Bruxelles, 9.11.2011 COM(2011), si rileva che *“ La crisi finanziaria ha ulteriormente messo in evidenza l'esigenza di migliorare il rapporto costo/efficacia del sistema sanitario e gli Stati membri sono sotto pressione per trovare il giusto equilibrio fra la possibilità per tutti di avere accesso a cure sanitarie di qualità elevata e il rispetto dei vincoli di bilancio”*.

<sup>16</sup> La Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 *recante un codice comunitario per i medicinali per uso umano*. La direttiva, è stata da ultimo modificata con le direttive CE 2004/27 e 2004/24 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004. In Italia la direttiva è stata recepita con decreto legislativo 24 aprile, 2006 n. 219. Si v. la versione consolidata del 5 ottobre 2009. Inoltre, il Reg. 1394/2007/CE del 13 novembre 2007, sui medicinali per terapie avanzate ha recato una modifica della Dir. 2001/83/CE e del Reg. 726/2004/CE, che regolamenta l'autorizzazione all'immissione in commercio, le caratteristiche, l'etichettatura ed il foglio illustrativo dei medicinali per terapie avanzate, entrato in vigore il 30 dicembre 2008. Il Regolamento (CE) n. 470/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 maggio 2009, che stabilisce procedure comunitarie per la determinazione di limiti di residui di sostanze farmacologicamente attive negli alimenti di origine animale, ha modificato la direttiva 2001/82/CE del Parlamento europeo e del Consiglio.

margini di discrezionalità nell'attuazione ed un complesso sistema di riconoscimento dell'autorizzazione nazionale da parte degli altri stati membri<sup>17</sup>.

Da quanto esposto e secondo il rapporto sussistente tra la salute e l'economia, è evidente che a livello europeo si cerca di trovare un equilibrio, attraverso la previsione di cure appropriate e forme di vigilanza sulla somministrazione di medicinali, ed il diritto al libero esercizio dell'attività di produzione e di vendita dei farmaci<sup>18</sup>.

Ulteriori aspetti di rilievo dell'azione dell'Unione Europea sono previsti dal Trattato di Lisbona. In particolare, l'art. 168 prevede il principio di sussidiarietà secondo cui, L"*"azione dell'Unione completa le politiche nazionali e l'azione degli Stati membri"* e l'*"Unione, ove necessario, "appoggia la loro azione"*". A norma del secondo capoverso dell'articolo 168, paragrafo 2: "*La Commissione può prendere, in stretto contatto con gli Stati membri, ogni iniziativa utile a promuovere detto coordinamento, in particolare iniziative finalizzate alla definizione di orientamenti e indicatori, all'organizzazione di scambi delle migliori pratiche e alla preparazione di elementi necessari per il controllo e la valutazione periodici.*" e del paragrafo 3: "*L'Unione e gli Stati membri favoriscono la*

---

<sup>17</sup> Si v. Released 16 April 2012 of Human Pharmaceutical Committee, Legal framework governing medicinal products for human use in the EU. “The EU legal framework for medicinal products for human use is intended to ensure a high level of public health protection and to promote the functioning of the internal market, with measures which moreover encourage innovation. It is based on the principle that the placing on the market of medicinal products is made subject to the granting of a marketing authorisation by the competent authorities. A large body of legislation has developed around this principle, with the progressive harmonisation of requirements for the granting of marketing authorisations since the 1960s, implemented across the EEA. Community authorisation procedures (centralised, mutual recognition) are in place since the mid-90s and in addition the system is supported by a Community regulatory agency in charge of providing the EU institutions with scientific advice on medicinal products: the European Medicines Agency (EMA). The requirements and procedures for the marketing authorisation for medicinal products for human use, as well as the rules for the constant supervision of 2001/83/EC and in Regulation (EC) No 726/2004. These texts additionally lay down harmonised provisions in related areas such as the manufacturing, wholesaling or advertising of medicinal products for human use. Community legislation also provides for common rules for the conduct of clinical trials (the investigations in humans intended to discover or verify the effects of medicinal products before their authorisation) in the EU. In addition, various rules have been adopted to address the particularities of certain types of medicinal products and promote research in specific areas: orphan medicinal products (Regulation (EC) No 141/2000), medicinal products for children (Regulation (EC) No 1901/2006) and advanced therapy medicinal products (Regulation (EC) No 1394/2007). All Community legislation in the area of medicinal products for human use is contained in volume 1 of "The Rules Governing Medicinal Products in the European Union". To facilitate the interpretation of the legislation and its uniform application across the EU, numerous guidelines of regulatory and scientific nature have additionally been adopted: A detailed explanation of the marketing authorisation procedures and otherregulatory guidance intended for applicants is contained in volume 2 (Notice to Applicants). Scientific guidance on the quality, safety and efficacy of medicinal products is provided in volume 3. Specific guidance on the legal requirements concerning good manufacturing practices, pharmaco vigilance and clinical trials is laid down in volumes 4, 9 and 10, respectively”.

<sup>18</sup> Nella proposta di Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio, “Sulla istituzione del programma "Salute per la crescita", terzo programma pluriennale d'azione dell'UE in materia di salute per il periodo 2014-2020” (Bruxelles, 9.11.2011 COM(2011) , “La salute è non solo un valore in sé, ma anche un importante fattore di crescita economica. Solo una popolazione sana può conseguire appieno il proprio potenziale economico”. In particolare, “Mantenere i cittadini attivi e in buona salute più a lungo ha ricadute positive sulla produttività e la competitività”.

*cooperazione con i paesi terzi e con le organizzazioni internazionali competenti in materia di sanità pubblica". Nell'ambito del potenziamento dell'azione dell'Unione Europea nella protezione della salute, all'art. 168 IV comma del TFUE recita, “(...) il Parlamento europeo e il Consiglio, deliberando secondo la procedura legislativa ordinaria e previa consultazione del Comitato economico e sociale e del Comitato delle regioni, contribuiscono alla realizzazione degli obiettivi previsti dal presente articolo, adottando, per affrontare i problemi comuni di sicurezza: (...) misure che fissino parametri elevati di qualità e sicurezza dei medicinali e dei dispositivi di impiego medico”. In tale contesto ed a norma dell'articolo 168, paragrafo 5 del TFUE, il Parlamento europeo e il Consiglio possono adottare misure di incentivazione per proteggere e migliorare la salute. A tale stregua, la proposta di Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio, “Sulla istituzione del programma "Salute per la crescita", terzo programma pluriennale d'azione dell'UE in materia di salute per il periodo 2014-2020” (Bruxelles, 9.11.2011 COM(2011) ha previsto delle azioni relative ai medicinali, “al fine di rafforzare il legame fra l'innovazione tecnologica e la commercializzazione, promuovendo al sicurezza, la qualità e l'efficienza del settore sanitario”.*

Nel nostro ordinamento, il legislatore e la giurisprudenza hanno previsto degli strumenti di tutela del paziente in una fase preventiva attraverso la gestione del rischio e le varie forme di controllo relative alle differenti fasi di produzione, di autorizzazione all'immissione in commercio, di importazione di farmaci. Al riguardo, il codice dei medicinali, Decreto legislativo 24.04.2006 n° 219 , G.U. 21.06.2006 ha recepito le direttive comunitarie 2001/83 e 2003/94 in materia di medicinali per uso umano<sup>19</sup>. Tale testo normativo ha codificato la materia attraverso specifiche disposizioni, relative all'immissione in commercio dei medicinali per uso umano, omeopatici e di origine vegetale, al regime autorizzatorio, all'importazione, nonché le linee guida di buona fabbricazione, etichettatura, fogli illustrativi, ingrosso, pubblicità, farmacovigilanza e sanzioni previste in caso di violazione di tali norme.

Inoltre, il nostro ordinamento, attraverso un'innovativa interpretazione del sistema normativo, relativo alla responsabilità civile, ha attuato una nuova distribuzione dei rischi connessi a situazioni di incertezza, al fine di riequilibrare le posizioni dei soggetti coinvolti ed in particolare a favore del danneggiato<sup>20</sup>. Al riguardo, sono stati previsti

---

<sup>19</sup> In G. U. n. 142 del 21-6-2006- Suppl. Ordinario n. 153.

<sup>20</sup> Si v. *Le responsabilità in medicina*, in S. Rodotà e P. Zatti (diretto da), *Trattato di biodiritto*, Milano, 2011.

ulteriori strumenti di tutela, quali le assicurazioni<sup>21</sup>, l'indennizzo, la regolamentazione di sicurezza, per prevenire o limitare il verificarsi del danno.

Nel presente articolo saranno analizzate le questioni, non risolte in dottrina ed in giurisprudenza, relative ai rapporti tra farmaci originali e generici e la prescrizione di medicinali al di fuori delle indicazioni, delle modalità di somministrazione o delle utilizzazioni, autorizzate dal Ministero della Salute. Tali questioni caratterizzano non solo il nostro ordinamento giuridico, quindi saranno analizzate anche in una dimensione comunitaria ed internazionale .

## II. L’evoluzione normativa ed i profili problematici relativi al commercio di specialità medicinali

### 1. L’iter dell’autorizzazione all’immissione in commercio: i limiti, gli adempimenti e le condizioni di legittimità

Il quadro giuridico nazionale ed europeo per i medicinali è finalizzato a garantire un elevato livello di tutela della salute, la promozione e l’innovazione di tale settore nel mercato interno. Alla base di ciò, si applica il principio, secondo cui l’immissione sul mercato dei medicinali è subordinata alla concessione di un’autorizzazione all’immissione in commercio dalle autorità competenti. Secondo tale principio, si è attuata una progressiva armonizzazione dei requisiti per il rilascio delle autorizzazioni. A tale stregua, è necessario ricostruire l’evoluzione normativa in materia di farmaci, al fine di individuare i presupposti normativi, previsti per l’attività di autorizzazione dei farmaci<sup>22</sup>.

L’art. 6, lett. c), della legge n. 833 del 1978 (in precedenza, art. 30, lett. c), d.p.r. 24 luglio 1977, n. 616), riserva allo Stato la competenza, relativa alla produzione, ricerca, sperimentazione, commercio, pubblicità ed informazione scientifica e determinazione autoritativa dei prezzi. Secondo l’art. 29, legge 23 dicembre 1978, n. 833, istitutiva del Servizio sanitario nazionale, «*la produzione e la distribuzione dei farmaci devono essere regolate secondo criteri coerenti con gli obiettivi del SSN, con la funzione sociale del farmaco e con la prevalente finalità pubblica della produzione*». Inoltre, l’art. 2, n. 7, della legge di riforma sanitaria, prevede gli strumenti per il conseguimento della finalità del Servizio Sanitario

---

<sup>21</sup> Si v il Decr. Ministero della Salute del 14 luglio 2009, in G.U. 14 settembre 2009, serie generale n.213, recante i requisiti minimi delle polizze assicurative, a tutela dei partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali.

<sup>22</sup> Una diversa disciplina è prevista per i prodotti fitosanitari nel D.P.R. 28 febbraio 2012, n. 55, pubblicato in G.U. dell’11 maggio 2012, che reca le modifiche al decreto del Presidente della Repubblica 23 aprile 2001, n. 290, per la semplificazione dei procedimenti di autorizzazione alla produzione, alla immissione in commercio e alla vendita di tali prodotti ed i relativi coadiuvanti.

Nazionale, «*diretta ad assicurare l'efficacia terapeutica, la non nocività e l'economicità del prodotto*». Dal combinato disposto delle norme esposte, si rileva, che il settore farmaceutico, rientra nell'assistenza del Servizio Sanitario Pubblico. In tale contesto, nel triennio 1996-1999, vi sono stati altri interventi pubblici, che hanno rivisto la normativa in tale settore<sup>23</sup>. Il “caso Di Bella”, relativo alla somministrazione di farmaci, per fini diversi dall’ufficiale sperimentazione ha dato avvio ad altri interventi normativi e della Corte costituzionale<sup>24</sup>. Inoltre, è rilevabile l’importante ruolo dell’Autorità antitrust di controllo dell’osservanza della libera concorrenza in tale settore<sup>25</sup>.

Al fine di definire le caratteristiche del medicinale, che può essere immesso nel mercato è necessario esaminare il procedimento di autorizzazione, di definizione delle indicazioni terapeutiche per la prescrizione, di classificazione e di determinazione del prezzo. Al riguardo, l’accesso al farmaco è previsto dalla normativa europea di seguito recepita nel nostro ordinamento<sup>26</sup>. A livello europeo, la direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, prevede un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, che riunisce le disposizioni in vigore relative all’autorizzazione, alla produzione, all’etichettatura, alla classificazione, alla distribuzione ed alla pubblicità dei medicinali. Ai sensi dell’art. 6 del codice dei medicinali “*Nessun medicinale puo' essere immesso in commercio sul territorio nazionale senza aver ottenuto un'autorizzazione dell'AIFA o un'autorizzazione comunitaria a norma del regolamento (CE) n. 726/2004*”<sup>27</sup>. La commer-

---

<sup>23</sup> In primo luogo, è stato avviato il sistema di determinazione dei prezzi dei medicinali, introdotto dalla legge n. 537 del 1993, per il rimborso dal Servizio sanitario nazionale. Stante ciò, sono stati reiterati 10 decreti legge per superare il ritardo del Cipe nella determinazione del prezzo medio europeo dei farmaci.

<sup>24</sup> Il «caso» è dibattuto in dottrina, si v. Cicala, «Caso Di Bella» e diritto alla salute, in Corr. Giur., 1998, 501 ss.; M. Protto, Nihil magis aegris prodest quam ab eo curari, a quo volunt: il giudice amministrativo e il caso Di Bella, GI, 1998, 1059 ss.; G. Virga, Giochi di potere e diritti dei malati terminali, [www.giustiziaamministrativa.it](http://www.giustiziaamministrativa.it).

<sup>25</sup> Si v. [www.agcm.it](http://www.agcm.it) e [www.osservatorioantitrust.it](http://www.osservatorioantitrust.it). A seguito di un’istruttoria, avviata il 26 ottobre 2010 dall’Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato (AGCM), contro l’azienda farmaceutica Pfizer, per abuso di posizione dominante, per i brevetti sul principio attivo “*latanoprost*” a discapito dei corrispondenti farmaci generici, si è conclusa lo scorso 17 gennaio con la comminazione a Pfizer di una sanzione di 10,6 milioni di euro, per strategia escludente nei confronti dei generici. Il provvedimento dell’AGCM nasce dalla segnalazione del 2010 dalla società produttrice di farmaci generici Ratiopharm. Quest’ultima era in procinto di vedere inclusi nella lista di trasparenza dell’AIFA i propri generici del farmaco “*Xalatan*” a base di *latanoprost*, si è vista fronteggiare da Pfizer, la quale opponeva, che i farmaci generici avversari violassero il brevetto Pfizer EP 1225168 sul principio attivo in questione. (...) A seguito di ciò, la Ratiopharm opponeva che queste stesse facendo valere dei brevetti non validi al solo scopo di ritardare l’entrata sul mercato dei farmaci generici e mantenere la propria quota di mercato. Nell’ambito dell’istruttoria, l’AGCM ha analizzato i documenti interni e ha concluso per l’esistenza di una strategia escludente da parte della Pfizer.

<sup>26</sup> In questo contesto, la ricetta medica costituisce l’autorizzazione scritta del medico volta a disporre la consegna al paziente del medicinale dal farmacista, che in deroga alla disciplina ordinaria sul libero commercio, è l’unico soggetto autorizzato ad effettuarla (Cass. Civ., sez. II, 27.11.1962, n. 3214).

<sup>27</sup> Nell’ipotesi di farmaco, prodotto in Europa, se in sede nazionale si rileva un rischio per la salute pubblica, in deroga alla disciplina generale, si avvia la procedura di verifica prevista dagli artt. 10 e ss. della direttiva CEE 75/319. Si v. [european medicines agency](http://www.emea.europa.eu), in [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu).

cializzazione del farmaco è autorizzata a seguito dell'accoglimento di una domanda, che ai sensi dell'art. 8 il richiedente presenta all'AIFA e deve contenere determinate informazioni e documentazioni elencate nel terzo comma di tale disposizione ed in particolare i risultati delle prove farmaceutiche (chimico-fisiche, biologiche o microbiologiche); delle prove pre-cliniche tossicologiche e farmacologiche e delle sperimentazioni cliniche<sup>28</sup>. Ulteriori informazioni e documentazioni devono essere presentate ai sensi degli art. 9, 10, 11, 12 e 13, (quali le domande bibliografiche di AIC, le associazioni fisse, il consenso all'utilizzazione del dossier da parte di terzi ed il riassunto delle caratteristiche del prodotto). Secondo quanto previsto dall'art. 40 del cod. dei medicinali *“Il richiedente o il titolare dell'AIC e' responsabile dell'esattezza dei documenti e dei dati che ha fornito”*.

L'autorizzazione di un farmaco, di durata quinquennale, può essere sottoposta a delle modifiche, secondo quanto previsto dall'art. 35, a dei provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza, ex art. 36, del codice dei medicinali. Di particolare rilevo, ai sensi dell'art.38 V comma *“Qualsiasi AIC di un medicinale decade se non e' seguita dall'effettiva commercializzazione sul territorio nazionale entro i tre anni successivi al rilascio. Se un medicinale non e' immesso in commercio sul territorio nazionale entro sessanta giorni dalla data di inizio di efficacia dell'autorizzazione rilasciata dall'AIFA, il responsabile*

---

<sup>28</sup> Le sperimentazioni cliniche si articolano in quattro fasi, che verificano la sicurezza della specialità medicinale e l'efficacia su un campione di pazienti crescente. I riferimenti della normativa italiana per la sperimentazione relativa ai medicinali possono essere reperiti sul sito dell'Agenzia italiana del Farmaco (AIFA), quali il D.M. del 15.07. 1997 che ha indicato gli strumenti di tutela (Good Clinical Practices) e che ha istituito i Comitati etici per la sperimentazione clinica, ed il successivo D.M. 18.03.1998 - Linee Guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei Comitati etici. Si segnala il Decreto Legislativo n. 211 del 24.06.2003 - Attuazione della direttiva 2001/20/CE, relativa all'applicazione della Buona Pratica Clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali per uso clinico, che prevede una serie di decreti applicativi. Le sperimentazioni cliniche sono attuate secondo una metodologia codificata e ripetibile in circostanze analoghe, e non affidata ad improvvvisazioni o ad iniziative estemporanee del personale medico coinvolto. In questa prospettiva, oltre che nell'obiettivo di tutelare i diritti dei pazienti interessati, la comunità scientifica internazionale ha da tempo avviato un processo di armonizzazione in base al quale si richiede, in primo luogo, che la sperimentazione sia preceduta da idonei studi tossico-farmacologici, che il ricercatore sia in possesso dei dati relativi agli studi condotti sugli animali e che disponga di un*'investigator brochure*, che includa i dati chimici, farmaceutici, biologici, farmacocinetici, farmacodinamici, i risultati delle eventuali sperimentazioni precedenti, ed ogni ulteriore informazione che giustifichi la sperimentazione nella configurazione delineata. Al riguardo, si applicano le *Good Clinical Practices* (GCP), che rappresentano delle linee guida obbligatorie, soggette ad un processo di revisione periodica a cura dell'*International Conference on Harmonisation* (ICH): essenziale che lo studio clinico si svolga sempre in coerenza con l'evoluzione delle conoscenze scientifiche, oltre che in armonia con le nuove acquisizioni etiche e con l'esigenza di garantire i diritti dei pazienti nell'ambito di trattamenti non ancora confortati da sufficiente riscontro clinico, secondo quanto previsto dalla Dichiarazione di Helsinki del 1964. In base a quanto riconosciuto dalla comunità scientifica internazionale, la ricerca e lo sviluppo preclinico del farmaco ha una durata in media di tre anni ed è condotto sugli animali. Si distingue dalla sperimentazione esposta la sperimentazione *esplicativa* che, al contrario della prima, non si prefigge una finalità curativa, quanto piuttosto un progresso conoscitivo. In tema di sperimentazioni cliniche, cfr. Aa. Vv., *Manuale pratico di sperimentazione clinica*, Fidenza, 2002 (con parte giuridica a cura di Costanza e Piria); Astolfi-Scalia, *Le sperimentazioni cliniche e il ruolo delle strutture sanitarie private*, in *Rass. dir. farm.*, 2002, 1, 1; Massimino, *I contratti di sperimentazione clinica*, in *Contratti*, 2000, 183; Id., *La responsabilità nelle sperimentazioni cliniche*, in questa *Rivista*, 2000, 953.

*dell'immissione in commercio e' tenuto ad avvisare l'AIFA del ritardo della commercializzazione e, successivamente, dell'effettivo inizio della stessa". I dati relativi alle AIC decadute sono pubblicati nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana a cura dell'AIFA. Un'altra ipotesi di decadenza è prevista dal VII comma, secondo cui " L'autorizzazione decade, altresi', se un medicinale, autorizzato e immesso in commercio non e' piu' effettivamente commercializzato per tre anni consecutivi sul territorio nazionale". Inoltre, l'autorizzazione in esame può essere oggetto di un diniego, secondo quanto previsto dall'art. 40, "(...) quando, dalla verifica dei documenti e delle informazioni di cui agli articoli 8, 9, 10, 11, 12 e 13, risulta che:a) il rapporto rischio/beneficio non e' considerato favorevole; b) l'efficacia terapeutica del medicinale non e' sufficientemente documentata dal richiedente;c) il medicinale non presenta la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata". Un'altra ipotesi di diniego di autorizzazione è prevista al II comma, relativa alla non conformità della documentazione o delle informazioni presentate a sostegno della domanda agli articoli 8, 9, 10, 11, 12 e 13.*

In riferimento alla procedura di autorizzazione di immissione sul mercato, nessun medicinale può essere messo in commercio in uno Stato membro, senza il rilascio di un'autorizzazione della competente autorità di tale Stato o dall'Agenzia europea dei medicinali.<sup>29</sup> Al riguardo, il capo V del codice dei medicinali, di recepimento della direttiva 2001/83/CE, ha disciplinato la procedura di mutuo riconoscimento e la procedura decentrata, di seguito recepita nel nostro ordinamento nel codice dei medicinali.

In particolare, l'art. 41 prevede le modalità di presentazione della domanda nella procedura di mutuo riconoscimento e nella procedura decentrata. In particolare, sono distinte due ipotesi. La prima è prevista al secondo comma, secondo cui "Se al momento della presentazione della domanda in altri Stati membri, il medicinale ha gia' ottenuto l'AIC in Italia, l'AIFA, su istanza del richiedente, prepara, entro novanta giorni dalla data di ricezione di una domanda valida, un rapporto di valutazione del medicinale o, se necessario, aggiorna il rapporto di valutazione gia' esistente. L'AIFA trasmette il rapporto di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo approvati

---

<sup>29</sup> Tale richiesta di autorizzazione deve essere unita ad informazioni e documenti, che indicano il nome, la composizione del medicinale; il metodo di produzione;le indicazioni terapeutiche, le controindicazioni e gli effetti collaterali; la posologia, il modo e la via di somministrazione;la durata presunta di stabilità, le misure precauzionali e di sicurezza in occasione dello stoccaggio e della somministrazione del medicinale;l'eliminazione dei rifiuti;i rischi per l'ambiente;la descrizione dei metodi di controllo impiegati dal fabbricante;i risultati dei test farmaceutici, preclinici e clinici;la sintesi del sistema di farmacovigilanza del richiedente;una copia dell'autorizzazione all'immissione sul mercato ottenuta in un altro Stato membro o paese terzo.

*agli Stati membri interessati e al richiedente*”. Se invece, come previsto dal III comma, “*al momento della presentazione della domanda in Italia e in altri Stati membri, il medicinale non ha ottenuto l'AIC, l'AIFA, su istanza del richiedente, prepara, entro centoventi giorni dalla data di ricezione della domanda riconosciuta come valida, una bozza di rapporto di valutazione, una bozza di riassunto delle caratteristiche del prodotto e una bozza di etichettatura e di foglio illustrativo e li trasmette agli Stati membri coinvolti e al richiedente*”.

La conclusione di tale procedimento potrà essere duplice. Ai sensi del IV comma “*Nelle ipotesi previste dai commi 2 e 3, l'AIFA, dopo novanta giorni dalla data di comunicazione di avvenuto ricevimento, da parte degli Stati membri coinvolti, delle documentazioni di cui agli stessi commi, acquisite le favorevoli valutazioni degli stessi, constata il consenso di tutte le parti, chiude la procedura e informa il richiedente dell'esito*”.

Una diversa conclusione è prevista dal V comma, secondo cui “*Se l'AIFA, riceve, entro il termine di cui al comma 4, da parte di uno Stato membro coinvolto la comunicazione di non poter approvare, a causa di un rischio potenziale grave di salute pubblica, il rapporto di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo predisposti, si applica la procedura di cui all'articolo 29 della direttiva 2001/83/CE*”.

A completamento di tale procedura l'AIFA è tenuta ai sensi del VI comma, nell'ipotesi di consenso degli Stati membri coinvolti ad aggiornare l'AIC del medicinale, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura ed il foglio illustrativo. Nell'ipotesi diversa prevista dal comma 3, invece l'AIFA è tenuta a rilasciare l'AIC con il rapporto di valutazione, riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo approvati.

Di rilievo sono l'art. 44, relativo all'ipotesi di mancato accordo fra gli Stati membri interessati sul rilascio dell'autorizzazione, l'art. 45 relativo alle ipotesi di difformi valutazioni degli Stati membri e l'art. 47, relativo alle variazioni delle autorizzazioni di mutuo riconoscimento e decentrate.

A conclusione di quanto esposto, occorre rilevare che, ai sensi dell'art. 50 la produzione di medicinali è sottoposta ad un'autorizzazione da parte dell'AIFA, rilasciata previa verifica “*diretta ad accertare che il richiedente dispone di personale qualificato e di mezzi tecni-*

*coindustriali conformi a quanto previsto dalle lettere b) e c) del comma 2".* A tale fine, il richiedente deve specificare “*i medicinali e le forme farmaceutiche che intende produrre o importare, nonche' il luogo della produzione e dei controlli*” e “*disporre, per la produzione o l'importazione degli stessi medicinali, di locali, attrezzatura tecnica e strutture e possibilita' di controllo adeguati e sufficienti, sia per la produzione e il controllo, sia per la conservazione dei medicinali*”.

All'uopo, l'AIFA ha dei poteri ispettivi, ai sensi dell'art. 51, secondo cui puo' " procedere, in qualsiasi momento, anche senza preavviso, ove necessario ai fini di verificare l'osservanza delle prescrizioni del presente decreto e, in particolare di quelle del capo II del presente titolo, ad ispezioni degli stabilimenti e dei locali dove si effettuano la produzione, il controllo e l'immagazzinamento dei medicinali e delle sostanze attive utilizzate come materie prime nella produzione di medicinali". Inoltre, possono essere effettuati dei prelievi di campioni dai medicinali e, se del caso, di altre sostanze necessarie alle analisi ed è possibile conoscere e, se necessario, acquisire copia dei documenti relativi all'oggetto delle ispezioni.

A seguito del procedimento analizzato, il Ministero della Salute assegna una classe al farmaco, a carico del Servizio Sanitario Nazionale e conseguente esonero della spesa per il paziente. Al riguardo, l'art. 8, comma 10 della L. n. 537 del 1993 ha proceduto ad una ri-classificazione delle specialità medicinali e dei preparati galenici, attraverso la collocazione dei medesimi in una delle seguenti classi. La classe A) riguarda i farmaci essenziali e per malattie croniche. La classe B) riguarda i farmaci diversi da quelli di cui alla lettera A) di rilevante interesse terapeutico ( categoria successivamente soppressa). Nella classe C) rientrano gli altri farmaci privi delle caratteristiche, indicate alle lettere A) e B) ad eccezione dei farmaci non soggetti a ricetta con accesso alla pubblicità al pubblico. Infine, nella classe C-bis) sono collocati i farmaci non soggetti a ricetta medica con accesso alla pubblicità al pubblico (OTC). Il comma 14 del medesimo articolo specifica che i farmaci collocati nella classe di cui al comma 10, lettera A) sono a totale carico del Servizio sanitario Nazionale; mentre i farmaci collocati nella classe di cui al comma 10, lettera c e c-bis sono a totale carico dell'assistito.

## 2. Le questioni problematiche nei rapporti tra farmaci originali e generici

Nell'ambito dell'accesso ai farmaci si può determinare una contrapposizione tra le esigenze di tutela brevettuale e di protezione della salute. A livello dottrinario si rileva

che i diritti di proprietà intellettuale, se da un lato “*introducano compartimentazioni del mercato e, dunque deroghe al libero gioco della concorrenza (...)*” dall’altro lato favoriscono la competitività nel mercato, in quanto “*rispondono anche alla fondamentale esigenza di remunerare l’invenzione, favorendo la ricerca sottostante (...)*”<sup>30</sup>. Al riguardo, occorre effettuare delle considerazioni preliminari. I prodotti farmaceutici sono brevettabili, a seguito di una sentenza della Corte Costituzionale del 1978, seguita dalla ratifica della Convenzione di Monaco, che istituiva il Brevetto Europeo e dall’emanazione del D.P.R. n. 338/1979 di adeguamento della normativa nazionale. Il brevetto di un medicinale garantisce, la facoltà esclusiva di sfruttamento per venti anni dalla data, in cui ne è stata depositata la domanda<sup>31</sup>.

A livello internazionale, l’accordo Trips ha previsto il complesso di regole relative alla proprietà intellettuale attinenti al commercio<sup>32</sup>. Tale accordo ha perseguito l’obiettivo di liberalizzare gli scambi commerciali, attraverso la rimozione degli ostacoli e delle disparità, esistenti nella normativa sulla proprietà industriale, al fine di ridurre le distorsioni del commercio internazionale, determinati da un’inadeguata o eccessiva tutela di tali diritti<sup>33</sup>. L’aspetto più problematico, riguarda l’art. 27, che ha imposto ad ogni Stato membro, di accordare piena tutela, ventennale, alle invenzioni nuove, espressione di un’attività inventiva e suscettibili di un’applicazione industriale. L’applicazione di tali requisiti alle invenzioni farmaceutiche, al fine di aumentare il livello di protezione brevettuale negli Stati in via di sviluppo, ha determinato l’illegittimità dell’utilizzo di farmaci generici, prassi attuata per evitare i costosi brevetti sui farmaci.

A livello normativo, il fondamento della tutela della salute, è rinvenuto attraverso la lettura congiunta dell’art. 30 Trips con l’art. 8.1<sup>34</sup>. Tuttavia, nell’ambito del sistema Trips, a livello dottrinario, si attribuisce alla tutela della salute “*la qualità di eccezione ai principi di sistema*”, pur “*riservando alla medesima un adeguato spazio applicativo*”.

---

<sup>30</sup> Si v. Trattato di Biodiritto, Parte I, A. Oddenino, , cap.2, pag. 114.

<sup>31</sup> I farmaci con brevetti scaduti sono inseriti in un’apposita lista predisposta dall’AIFA.

<sup>32</sup> L’accordo Trips è allegato al Final Act Embodying the results of the Uruguay Round, entrato in vigore il 1° gennaio del 1995. Tale accordo, istitutivo dell’Organizzazione Mondiale del Commercio (OMC), ha previsto nell’ambito dell’impegno unico (single undertaking) degli accordi, vincolanti per gli Stati aderenti. In sede di tali negoziazioni, sono emerse dei contrasti tra i paesi industrializzati ed i paesi in via di sviluppo, in particolare riferimento alla tutela dei diritti di proprietà intellettuale.

<sup>33</sup> L’accordo Trips individua il principale obiettivo di eliminazione delle distorsioni o degli ostacoli al commercio internazionale (previsto nel preambolo), attraverso l’applicazione degli strumenti della clausola del trattamento nazionale e della clausola della nazione più favorita, previste agli art. 3 e 4 dell’Accordo.

<sup>34</sup> Di particolare rilievo è l’art. 8.1 TRIPS secondo cui “*Members may, in formulating or amending their laws and regulations, adopt measures necessary to protect public health and nutrition, and to promote the public interest in sectors of vital importance to their socio-economic and technological development, provided that such measures are consistent with the provisions of this Agreement*”.

Secondo tale impostazione dottrinaria, si ottiene un duplice vantaggio di evitare forme di contrapposizione fra gli stati e di incentivare la ricerca<sup>35</sup>.

In seguito, si è assistito ad un'apertura del sistema basato sull'accordo Trips. La Declaration on the trips Agreement and Pubblic Health, adottata alla Conferenza Ministeriale di Doha del 14 novembre 2001, è espressione di una maggiore attenzione alla tutela della salute, attraverso la previsione delle basi per un bilanciamento degli interessi ed un'interpretazione flessibile del diritto dei brevetti<sup>36</sup>. Parte della dottrina rileva, come tale impostazione presenta il limite di essere legata a situazioni di emergenze sanitarie, mentre a livello applicativo vi è l'esigenza di garantire la salute, attraverso “una generalizzata accessibilità di farmaci brevettati in altri paesi, come nel caso delle malattie tumorali o cardiovascolari”<sup>37</sup>.

A livello nazionale, la Legge del 19 ottobre 1991, n. 349 ha istituito il Certificato Complementare di Protezione (CCP), che prevedeva l'estensione del tempo brevettuale di 20 anni per i prodotti medicinali, fino ad un massimo di 18 anni oltre la scadenza del brevetto. Tale normativa ha previsto un recupero dei tempi necessari per le sperimentazioni e l'autorizzazione all'immissione in commercio. In questo modo, la copertura totale garantita ha potuto estendersi fino a 38 anni dalla data di deposito della domanda di brevetto. Tali disposizioni sono state abrogate dal Regolamento CEE n. 1768 del 1992, istitutivo del Certificato Protettivo, che Supplementare (Supplementary Protection Certificate- SPC), il quale oltre a presentare le medesime finalità del CCP, intende armonizzare le normative di ciascuno Stato membro in questa materia. La differenza tra le due normative risiede nella durata massima dell'estensione concessa alla fine del termine del brevetto che, per il CCP non può essere superiore a 18 anni, mentre per il SPC non può superare i 5 anni.

Nel nostro ordinamento, gli art. 60 e 66 del Codice di proprietà intellettuale, prevedono il divieto di compimento di qualsiasi atto diretto all'immissione in commercio di un farmaco interferente con l'oggetto di un brevetto, non ancora scaduto, anche se riguarda atti preparatori o prodromici alla commercializzazione del farmaco. L'art. 61 comma 5

---

<sup>35</sup>Si v. Trattato di Biodiritto, Parte I, A. Oddenino, , cap.2, pag. 117, tale incentivazione della ricerca “verrebbe meno di fronte ad un sovvertimento delle logiche di tutela brevettuale, servendo indirettamente gli stessi obiettivi di cui il diritto alla salute è portatore”. Nella nota n.153, l'autore rileva “(...) la portata in certa misura paradossale del diritto alla salute, la cui affermazione totale o incondizionata appare, in questa materia così delicatamente condizionata dalla ricerca, capace di risolversi in almeno parziale autonegazione”.

<sup>36</sup> Si v. Decision on Implementation of Paragraph 6 of the Doha Declaration on Trips Agreement and Public Health del 2003, relativa alla questione delle licenze obbligatorie. In particolare, la decisione del 2003, in deroga agli articoli 27 e 31 TRIPS ha autorizzato l'esportazione di medicinali a basso costo in paesi colpiti da emergenze sanitarie e privi di industrie in grado di produrli.

<sup>37</sup>Si v. Trattato di Biodiritto, Parte I, A. Oddenino, , cap.2, pag. 119.

del CPI prevede un'eccezione, secondo cui nel caso di allungamento del tempo di validità di un brevetto per la concessione del certificato complementare, per controbilanciare tale estensione temporale si attribuisce al terzo, la possibilità di avviare la procedura di registrazione del farmaco generico, in anticipo di un anno, rispetto alla scadenza della copertura brevettuale complementare del principio attivo. Un'ulteriore deroga al diritto di esclusiva del titolare del brevetto è prevista dall'art. 68, comma 1, lett. a), ( a seguito delle modifiche al d. lgs. 10 febbraio 2005, n. 30 dell'art. 38 del d.lgs. del 13 agosto 2010 n. 131), che prevede la facoltà per il genericista di compiere, prima dell'anno antecedente alla scadenza del brevetto atti compiuti in ambito privato ed a fini non commerciali, ovvero in via sperimentale; studi e sperimentazioni diretti all'ottenimento, anche in paesi esteri, di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco ed ai conseguenti adempimenti compresi la preparazione e l'utilizzazione delle materie prime farmacologicamente attive a cio' necessarie; la preparazione estemporanea, e per unita', di medicinali nelle farmacie su ricetta medica, e ai medicinali cosi' preparati, purché non si utilizzino principi attivi realizzati industrialmente.

L'art. 68, comma 1 bis, introdotto dall'art. 38 del d.lgs. del 13 agosto 2010 n. 131 ha previsto anche al caso del brevetto non esteso temporalmente, la facoltà del genericista di richiedere l'autorizzazione all'immissione al commercio nell'anno precedente alla scadenza del brevetto. Tale facoltà non poteva ritenersi compresa nella lett. a) del comma 1 del medesimo art. 68, sopra esposto. Secondo l'art. 1-bis *"Ferma la disposizione del comma 1, le aziende che intendono produrre specialità farmaceutiche al di fuori della copertura brevettuale possono avviare la procedura di registrazione del prodotto contenente il principio attivo in anticipo di un anno rispetto alla scadenza della copertura brevettuale complementare o, in mancanza, della copertura brevettuale del principio attivo, tenuto conto anche di ogni eventuale proroga."*. Tuttavia, l'applicazione del comma 1-bis dell'art 68, introdotto nel Codice della Proprietà Intellettuale ("CPI") dal D. Lgs. 131/2010 del codice della proprietà industriale (CPI) ha determinato una limitazione per i produttori di farmaci generici nella presentazione delle richieste di autorizzazione all'immissione in commercio prima del penultimo anno di validità del brevetto sul prodotto di riferimento. Secondo l'art. 68 comma 1 bis recita così *"le aziende che intendono produrre specialità farmaceutiche al di fuori della copertura brevettuale possono avviare la procedura di registrazione del prodotto contenente il principio attivo in anticipo di un anno rispetto alla scadenza della copertura*

*complementare o, in mancanza, della copertura brevettuale del principio attivo, tenuto conto anche di ogni eventuale proroga*". La norma di particolare rilevanza nel settore dei brevetti farmaceutici è stata emanata a seguito di un dibattito politico e di numerose vicende giudiziarie, che hanno visto la contrapposizione degli interessi delle aziende titolari di brevetti sui farmaci originali e le aziende produttrici di farmaci generici<sup>38</sup>.

Al riguardo, la direttiva 2001/83/CE, modificata dalla direttiva 2004/27/CE, prevede all'art. 10, comma 1, la possibilità di presentare la domanda, senza allegare i risultati, di cui all'art. 8 e di fare ciò, anche prima della decorrenza del termine di 10 anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento, A tale stregua, l'art. 10 tutela il diritto di proprietà industriale, attraverso la preclusione dell'attività preparatoria e prodromica all'immissione in commercio, svolta prima della scadenza del brevetto. L'art. 6 introduce una deroga, consistente nella facoltà per il terzo di eseguire dei test di sperimentazione, durante il periodo di vigenza del brevetto ( c.d. introduzione della Bolar Clause), allo scopo che non sia perso tempo con tali test, dopo la scadenza del brevetto. L'esecuzione di test di sperimentazione e gli adempimenti pratici conseguenti presentano una minore lesività della tutela brevettuale, in quanto si tratta di un'attività meramente strumentale alla successiva presentazione della domanda di autorizzazione<sup>39</sup>.

Nel nostro ordinamento, ai sensi dell'art. 10 del codice dei medicinali è prevista una domanda semplificata di autorizzazione dei medicinali generici, secondo cui "*In deroga all'articolo 8, comma 3, lettera l), e fatta salva la disciplina della tutela della proprieta' industriale e commerciale, il richiedente non e' tenuto a fornire i risultati delle prove*

---

<sup>38</sup> Il medicinale generico, è stato individuato dalla Legge Finanziaria del 1996 (n.549 del 28 dicembre 1995) come un "Medicinale, la cui formulazione non sia più protetta da brevetto, a denominazione generica del principio attivo seguita dal nome del titolare dell'AIC". Tale definizione è stata ampliata dall'art. 10, comma 5 del Decreto Legislativo n.219/2006, di recepimento della Direttiva Europea 2001/83/CE, che definisce alla lett. a) il medicinale di riferimento come "un medicinale autorizzato a norma dell'articolo 6 nel rispetto delle prescrizioni dell'articolo 8; mentre alla lett. b) definisce il medicinale generico, come "un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità. (...)" . A tale stregua, un medicinale generico, pur mantenendo la caratteristica di essere "essenzialmente simile", non può essere diverso dal medicinale di riferimento per qualità, sicurezza ed efficacia, in quanto è sottoposto alle medesime verifiche di controllo della qualità, sia preliminarmente in base alla conformità della produzione alle Norme di Buona Fabbricazione (GMP), e successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio tramite gli studi di farmacovigilanza In particolare, il titolare dell'autorizzazione deve dimostrare che il medicinale generico mantenga la stabilità indicata alla data di scadenza prima che il medicinale sia immesso in vendita. Una volta sul mercato, il produttore deve continuare a monitorare la stabilità del medicinale. Si deve dimostrare, che il contenitore ed il sistema di chiusura non interagiscano con il farmaco. I titolari di medicinali sterili devono presentare dati di sterilità, che dimostrino l'integrità microbiologica dei prodotti. Il titolare dell'autorizzazione deve fornire una descrizione dettagliata delle attrezzature utilizzate per la produzione, il confezionamento e il controllo del medicinale. Si deve inoltre certificare di operare in conformità con i principi e le linee guida delle Norme di Buona Fabbricazione tramite decreto di autorizzazione dell'officina di produzione.

<sup>39</sup> Si v. Trib. di Torino, ordinanza cautelare del 11.02.2011.

*precliniche e delle sperimentazioni cliniche se puo' dimostrare che il medicinale e' un medicinale generico di un medicinale di riferimento che e' autorizzato o e' stato autorizzato a norma dell'articolo 6 da almeno otto anni in Italia o nella Comunita' europea*<sup>40</sup>. Ai sensi dell'art. 10, comma 2 del codice dei medicinali, “ *Un medicinale generico autorizzato ai sensi del presente articolo non puo' essere immesso in commercio, finche' non sono trascorsi dieci anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento*”<sup>41</sup>. Nell'ipotesi specifica di una domanda per una nuova indicazione, ai sensi dell'art. 10, comma 8 “*In aggiunta alle disposizioni dei commi da 1 a 4, se per una sostanza di impiego medico ben noto e' presentata una domanda per una nuova indicazione, e' concesso per i relativi dati un periodo di esclusiva non cumulativo di un anno, a condizione che per la nuova indicazione siano stati condotti significativi studi preclinici o clinici. Il periodo di esclusiva e' riportato nel provvedimento di AIC*”. Inoltre la previsione di avvio della procedura di registrazione preliminare all'immissione in commercio, nell'anno antecedente alla scadenza del brevetto, ai sensi dell'art. 61.5 e 68.1 bis CPI, se da un lato ha ampliato le facoltà del terzo dall'altro lato ha ristretto i diritti di esclusiva del titolare del brevetto oltre le previsioni della Bolar Clause.

Secondo la Commissione, il mancato adeguamento della legislazione nazionale alle disposizioni della direttiva 2001/83/CE ha reso complessa la procedura per l'ottenimento dell'autorizzazione alla commercializzazione e lede l'export dei medicinali prodotti in Italia, in quanto le imprese produttrici di farmaci generici si trovano in una posizione di svantaggio competitivo rispetto alle concorrenti europee in tale settore di mercato<sup>42</sup>.

A tale stregua, la Commissione nel parere motivato del 26 gennaio 2012, ha rilevato, che tale limitazione si pone in contrasto con gli obblighi imposti dalla direttiva 2001/83/CE e ha preannunciato il deferimento del caso alla Corte di Giustizia per inottemperanza dell'Italia.

---

<sup>40</sup>I medicinali omeopatici fruiscono di una procedura semplificata di autorizzazione o registrazione speciale, a condizione che soddisfino i seguenti criteri, via di somministrazione orale o esterna; assenza di indicazioni terapeutiche particolari sull'etichetta o su qualunque altra indicazione relativa al medicinale; grado di diluizione tale da garantire l'innocuità del medicinale.

<sup>41</sup> Ai sensi del IV comma dell'art. 10 “*Il periodo di dieci anni di cui al comma 2 e' esteso ad un massimo di undici anni se durante i primi otto anni di tale decennio il titolare dell'AIC ottiene un'autorizzazione per una o piu' indicazioni terapeutiche nuove che, dalla valutazione scientifica preliminare all'autorizzazione, sono state ritenute tali da apportare un beneficio clinico rilevante rispetto alle terapie esistenti*”. “*Se il medicinale di riferimento non e' stato autorizzato in Italia ma in un altro Stato membro della Comunita' europea, il richiedente indica nella domanda il nome dello Stato membro in cui il medicinale di riferimento e' autorizzato o e' stato autorizzato*”.

<sup>42</sup> Secondi i dati di Pharmaindustry, espressi al Forum Mediterraneo in Sanità 2012, l'Italia è al terzo posto, dopo la Germania e la Francia per l'esportazione di medicinali.

In particolare, l'Italia si è posta in contrasto con tale normativa europea, in quanto non ha rispettato la scadenza per il recepimento egli emendamenti UE nel diritto nazionale e non ha adempiuto all'obbligo di tutelare in modo adeguato i produttori di farmaci da lesioni nella concorrenza in tale settore del mercato. A seguito di tale sollecitazione ed in recepimento delle indicazioni, espresse dalla Commissione Europea, l'art. 83 del decreto n.1 del 24 gennaio 2012, il c.d. “*decreto liberalizzazioni*”, al fine di uniformare la normativa italiana alle procedure di autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci generici alla legislazione europea, ha abrogato il limite previsto dal comma 1 bis dell'art. 68 CPI. La legge di conversione del 24 marzo 2012, n. 27 «*Disposizioni urgenti per la concorrenza, lo sviluppo delle infrastrutture e la competitività.*» del Decreto legge n.1 del 2012 sulle liberalizzazioni, ha mantenuto inalterata l'abrogazione dell'art. 68 co. 1bis del Codice della Proprietà Intellettuale<sup>43</sup>. L'abrogazione della norma consentirà ai genericisti di ottenere l'autorizzazione prima della scadenza brevettuale, ciò per consentire al produttore di farmaci generici di essere pronto ad entrare sul mercato. Tuttavia, non sarebbe invece condivisibile l'eventuale utilizzazione di tale strumento per consentire ai genericisti l'ingresso sul mercato prima di tale scadenza, in violazione dell'impresa, che ha sviluppato e brevettato il farmaco originale. Tale situazione potrebbe determinare un restringimento dei diritti di esclusiva del titolare del brevetto. Quest'ultime aziende traggono beneficio della situazione, derivante dall'esclusiva brevettuale, in quanto in tal modo non subiscono drastiche riduzioni di fatturato, derivanti dall'ingresso dei generici sul mercato aziende, e recuperano gli investimenti nella ricerca e nello sviluppo in tale settore. Di tali interessi in gioco dovrà tenere in considerazione il legislatore, al fine di predisporre adeguati meccanismi di tutela per i produttori di medicinali originali, a fronte del rischio di ingresso anticipato del generico sul mercato e degli ingenti danni conseguenti e dei produttori di farmaci generici che hanno un interesse contrapposto

ad immettere i propri prodotti in tempi ridotti.

### III. La prescrizione di farmaci “off label”

L'accesso ai farmaci è disciplinato da norme speciali, che riservano al farmacista l'erogazione al pubblico, su necessaria indicazione del medico e previa autorizzazione. L'uso off-label di farmaci riguarda le prescrizioni di medicinali non autorizzati all'immissione in commercio (unlicensed) o per patologie, secondo indicazioni e modalità di somministrazione non previste nella scheda tecnica e nel foglietto illustrativo

---

<sup>43</sup> In Gazzetta Ufficiale - Serie generale - n. 19 del 24 gennaio 2012.

di farmaci ( non conventional therapy). Si tratta di una prassi diffusa, in alternativa alle terapie correnti in aree terapeutiche critiche. Le questioni applicative relative alla responsabilità professionale dei medici, derivante dalla prescrizione di farmaci “off label”, non ha avuto in dottrina ed in giurisprudenza delle risposte esuastiche<sup>44</sup>. A tale stregua, occorre individuare i presupposti normativi dell’attività di prescrizione di farmaci da parte del medico e di seguito esaminare le fattispecie specifiche.

## 1. L’attività prescrittiva del medico

In tale paragrafo, sarà analizzata la disciplina relativa all’attività prescrittiva di medicinali<sup>45</sup>. La funzione della prescrizione medica redatta sul modulo è di rendere possibile l’assunzione di un onere finanziario a carico dell’amministrazione sanitaria<sup>46</sup>. In linea generale, la prescrizione di qualsiasi farmaco richiede la preventiva approvazione ministeriale, secondo quanto previsto dall’art. 3, 1° comma, del d.l. n. 23/1998<sup>47</sup>,

---

<sup>44</sup> Si v. F. Massimino, La prescrizione dei farmaci “off-label”, in Danno e resp., 2003, 925; Recenti interventi normativi e giurisprudenziali in materia di prescrizione dei farmaci off-label, in Danno e resp., 2010, XII, 1104 ss.; L. Benci, La prescrizione e la somministrazione dei farmaci, responsabilità giuridica e deontologica, Milano, 2007, 93 ss.; M. Zana, Ai limiti della responsabilità medica: l’uso off label dei farmaci, in Liber amicorum per Francesco D. Busnelli. Il diritto civile tra principi e regole, Milano, 2008, I, 729 ss.; B. Guidi, L. Nocco e M. Di Paolo, La prescrizione off-label: dentro o fuori la norma?, in Resp. civ. e prev., 2010, X, 2165 ss. Quanto ai risvolti penalistici, G. Iadecola, Prescrizione di farmaci “off-label” e responsabilità penale del medico, in Dir. pen. e proc., 2006, 9.

<sup>45</sup> La prescrizione medica, è l’autorizzazione scritta del medico volta a disporre la consegna al paziente del medicinale da parte del farmacista, che in deroga alla disciplina ordinaria sul libero commercio, è il solo autorizzato ad effettuarla (Cass. Civ., sez. II, 27.11.1962, n. 3214). Al riguardo, si veda l’art. 2 della legge n. 531 del 29.12.1987, l’art. 4 del d. l.vo 30.12.1992, n. 539 art. 1, co. 4, della legge 8.8.1996, n. 425, art. 3 legge 8 aprile 1998, n. 94, DM 11.7.1988, n. 350, DM 2.8.2001.

<sup>46</sup> La disciplina dell’attività prescrittiva di medicinali è contenuta in numerose disposizioni di legge (tra le altre, art. 2 della legge n. 531 del 29.12.1987, art. 4 del d. l.vo 30.12.1992, n. 539 art. 1, co. 4, della legge 8.8.1996, n. 425, art. 3 legge 8 aprile 1998, n. 94, DM 11.7.1988, n. 350, DM 2.8.2001) e nell’Accordo collettivo nazionale reso esecutivo con il dpr 270/2000, che, dopo aver definito, al comma 1 dell’art. 15-bis, il medico di medicina generale come colui che “assicura l’appropriatezza nell’utilizzo delle risorse messe a disposizione dalla Azienda per l’erogazione dei livelli essenziali ed appropriati di assistenza...” (affermazione ripetuta all’art. 31, co. 3, lett. B, ultimo punto), ricerca “la sistematica riduzione degli sprechi nell’uso delle risorse disponibili mediante adozione di principi di qualità e di medicina basata sulle evidenze scientifiche”, puntualizza al comma successivo che “le prescrizioni di prestazioni specialistiche, comprese le diagnostiche, farmaceutiche e di ricovero, del medico di medicina generale si attengono ai principi sopra enunciati e avvengono secondo scienza e coscienza”. Quest’ultimo principio è ribadito all’art. 36 dell’Accordo, secondo cui “la prescrizione dei medicinali avviene, per qualità e per quantità, secondo scienza e coscienza, con le modalità stabilite dalla legislazione vigente nel rispetto del prontuario terapeutico nazionale, così come riclassificato dall’art. 8 della legge 24 dicembre 1993, n. 537 e successive modificazioni ed integrazioni”. Tale ultima disposizione (art. 8, l. n. 537/1993) ha fissato i criteri in base ai quali la CUF (Commissione unica del farmaco operante presso il Ministero della Sanità, ora Salute) deve classificare i farmaci che entrano in commercio. Il medico che li prescrive deve indicare sulla ricetta il numero di nota del farmaco e controfirmare. Infine, per i medicinali privi di dati certi di efficacia terapeutica e di sicurezza a lungo termine è stata predisposta l’attivazione di un sistema di sorveglianza sui pazienti affetti da determinate patologie, attraverso l’istituzione del c.d. “registro USL”, secondo cui la prescrizione medica deve essere obbligatoriamente accompagnata da una segnalazione alla ASL del medico prescrittore, riportante diagnosi e terapia impostata.

<sup>47</sup> D.l. 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico ed altre misure in materia sanitaria.

convertito nella l. n. 94/1998<sup>48</sup>, «*fatto salvo il disposto dei commi 2° e 3°, il medico, nel prescrivere una specialità medicinale o altro medicinale prodotto industrialmente, si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della Sanità».*

L'eccezione alla regola è soggetta a limitazioni e condizioni severissime (comma 2): dimostrare che la patologia per la quale si propone un trattamento o una via di somministrazione alternativa, non previsto dalla scheda ministeriale, non è curabile utilmente con altri farmaci per i quali sia approvata quella indicazione terapeutica; raccogliere per iscritto per ciascun caso il consenso informato; dimostrare l'accreditamento internazionale, internazionale di tale modalità alternativa mediante pubblicazioni scientifiche (non monografie di un autore); e resta comunque che la terapia farmacologia alternativa non può essere accollata a carico del SSN. In tal modo, si conferma, quanto in modo implicito, previsto dalla regolamentazione dei farmaci, ma la sua adozione è stata resa necessaria dalla vicenda del “Multitratamento Di Bella” «*al fine di razionalizzare e contenere gli effetti che un'emotività diffusa rischiava di produrre sul quadro scientifico e regolatorio*» e di arginare la spesa pubblica<sup>49</sup>.

L'Accordo collettivo nazionale, esecutivo con il DPR 270/2000, definisce al comma 1 dell'art. 15-bis, il medico di medicina generale colui che, “*assicura l'appropriatezza nell'utilizzo delle risorse messe a disposizione dall'Azienda per l'erogazione dei livelli essenziali ed appropriati di assistenza (...)*”. Nel comma successivo si precisa, che “*le prescrizioni di prestazioni specialistiche, comprese le diagnostiche, farmaceutiche e di ricovero, del medico di medicina generale si attengono ai principi sopra enunciati e avvengono secondo scienza e coscienza*”. Tale principio è ribadito nell'art. 36 dell'Accordo, secondo cui “*la prescrizione dei medicinali avviene, per qualità e per quantità, secondo scienza e coscienza, con le modalità stabilite dalla legislazione vigente*

---

<sup>48</sup> L. 8 aprile 1998, n. 94.

<sup>49</sup> La cura Di Bella è una terapia oncologica, non riconosciuta dalla medicina ufficiale, che non diede i risultati sperati. Per un commento M. Bona e A. Castelnuovo, *Il “caso di Bella” e le nuove frontiere del diritto costituzionale alla salute: quali limiti al c.d. “diritto alla libertà terapeutica”?*, in *Giur. it.*, 1998, 6; M. Cicala, “Caso di Bella” e diritto alla salute, in *Corriere giur.*, 1998, V, 501 ss.; M. Bertolissi, *La Corte Costituzionale chiude il “caso di Bella”?* in *Corriere giur.*, 1999, VIII, 962 ss.; P. Carluccio e R. Finocchi, *Terapia di Bella*, in *Giorn. dir. amm.*, 1999, 5. Cenni significativi si rinvengono anche in F.D. Busnelli, *Bioetica e diritto privato. Frammenti di un dizionario*, Torino, 2001, 206. La Commissione unica del farmaco del Ministero della Sanità non aveva autorizzato l'erogazione gratuita della somatostatina, medicinale principale del “Multitratamento”. Molteplici sono stati gli interventi giurisprudenziali, specie della Consulta, circa la possibilità di far gravare il costo del trattamento sul Servizio Sanitario Nazionale: si vedano, ad esempio, Corte cost., 26 maggio 1998, n. 185, in *Ragiusan*, 1998, 172, 184; Id., 13 giugno 2000, n. 188, in *CED Cass.*, 2000; Id, 24 luglio 2003, n. 279, in *Ragiusan*, 2003, 235/236, 433; Cass., 13 gennaio 2006, n. 520, in *Ragiusan* 2007, 283-284, 267.

*nel rispetto del prontuario terapeutico nazionale, così come riclassificato dall'art. 8 della legge 24 dicembre 1993, n. 537 e successive modificazioni ed integrazioni”.*

Inoltre, sussistono dei criteri deontologici, quale l'art. 13 del codice di deontologia medica secondo cui “*La prescrizione di un accertamento diagnostico e/o di una terapia impiega la responsabilità professionale ed etica del medico e non può che far seguito a una diagnosi circostanziata o, quantomeno, a un fondato sospetto diagnostico*”. Secondo tale disposizione “*Il medico è tenuto a un’adeguata conoscenza della natura e degli effetti dei farmaci, delle indicazioni, controindicazioni, interazioni e delle prevedibili reazioni individuali, nonché delle caratteristiche di impiego dei mezzi diagnostici e terapeutici e deve adeguare, nell’interesse del paziente, le sue decisioni ai dati scientifici accreditati e alle evidenze metodologicamente fondate*”. Infine, l'art. 13 del codice deontologico prevede che “*La prescrizione di farmaci, per indicazioni non previste dalla scheda tecnica o non ancora autorizzate al commercio, è consentita purché la loro efficacia e tollerabilità sia scientificamente documentata. In tali casi, acquisito il consenso scritto del paziente debitamente informato, il medico si assume la responsabilità della cura ed è tenuto a monitorarne gli effetti*”.

Da quanto esposto, si rileva che la prescrizione di medicinali, rientra nella valutazione del medico, in riferimento alla scelta ed indicazione della terapia farmacologia e della patologia riscontrata, ai tempi, alle dosi ed alle modalità di somministrazione del farmaco. Al riguardo, la ricetta medica deve essere effettuata, nel rispetto delle norme di settore, delle limitazioni e delle indicazioni fornite dal Ministero della salute nelle schede tecniche e nelle c.d. note CUF, e dei principi di economicità e riduzione degli sprechi<sup>50</sup> di appropriatezza<sup>51</sup>, di efficacia dell'intervento<sup>52</sup>.

---

<sup>50</sup> Le limitazioni alle indicazioni quali-quantitative riportate nella redazione della c.d. ricetta medica trovano giustificazione sul piano della finanza pubblica, in quanto da un lato, si tratta di prestazioni a carico del Servizio Sanitario Nazionale (della collettività) e che ciascuna prescrizione, qualora sia rimborsabile dalla ASL, comporta l'assunzione del relativo onere di spesa per il bilancio pubblico, dall'altro, il nostro Paese ha storicamente una notevole propensione all'uso (ed abuso) di farmaci, tanto che numerosi sono i provvedimenti normativi (da ultimo il Decreto-legge 3 marzo 2003, n. 32, “Disposizioni urgenti per contrastare gli illeciti nel settore sanitario”, peraltro non convertito in legge) tesi ad arginare la lievitazione della spesa farmaceutica (che nel 1998 rappresentava il 12% della spesa sanitaria complessiva, comprensiva di personale e beni e servizi).

<sup>51</sup> Secondo tale requisito ad ogni patologia deve corrispondere la prescrizione di farmaci (principi attivi), tali per quantità, qualità e modalità di somministrazione, da indurre un miglioramento nelle condizioni di salute del paziente, con conseguente illecità di comportamenti prescrittivi, che portino il paziente ad un consumo di farmaci incongruo od inadeguato, anche in considerazione dei maggiori rischi per la salute, che l'adozione di tale pratica comporta. In questa prospettiva, vi è un preciso obbligo del medico (come afferma anche l'art. 31, comma 3, lett. b) dell'Accordo) “*lo sviluppo e la diffusione del corretto uso del farmaco nell’ambito della quotidiana attività assistenziale*”.

<sup>52</sup> Il medico deve finalizzare la prescrizione di un medicinale alla cura della patologia riscontrata, attraverso l'ottimizzazione del rapporto mezzi (farmaci), risultato (miglioramento condizioni di salute), in modo da raggiungere il massimo risultato con il minimo impiego di principio attivo (comunque tossico). La giurisprudenza del Consiglio di Stato afferma che sussiste sia “*l’obbligo di attenersi alle modalità sancite*

## 2. L'attività di prescrizione di farmaci off label

La prescrizione di medicinali, al di fuori delle indicazioni autorizzate è una prassi che ha portato a delle rilevanti scoperte, in settori delicati<sup>53</sup>. La questione richiede un excursus normativo.

Il D.L. 21.10.1996, n. 536, “*Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996*”, convertito in L. 23.12.1996, n. 648 prevede la possibilità di prescrivere e utilizzare, a carico del SSN, farmaci al di fuori delle indicazioni terapeutiche approvate dall'Autorità regolatoria. L'art. 1, IV comma, dispone 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(...)"*”.

Quanto previsto dalla L. 648/96 è stato specificato dal Provvedimento CUF del 17.01.1997, che ha individuato i criteri ed i requisiti per l'inserimento dei farmaci nell'elenco, individuando nella Commissione, nelle associazioni dei pazienti, nelle società scientifiche e negli organismi sanitari pubblici e/o privati, i soggetti legittimati a proporre e a presentare la documentazione finalizzata all'ammissione della specialità alla rimborsabilità. In base a tale Provvedimento, la proposta di inserimento nell'apposito elenco, previsto dalla L. 648/96 deve riportare le informazioni sul tipo e la gravità della patologia da trattare, l'inesistenza di valide alternative terapeutiche; la descrizione del

---

dall'accordo collettivo, ossia l'obbligo di non superare la prescrizione di tre pezzi per ciascuna ricetta, a maggior ragione vigente nel caso di più prescrizioni dello stesso prodotto nella stessa ricetta, sia la sindacabilità delle scelte terapeutiche e sanitarie del medico che coeteris paribus si pongano in contrasto con quelle effettuate dalla generalità degli altri medici, fatta ovviamente salva la prova del contrario, il cui onere incombe sul medico stesso". Con la conseguenza che è qualificabile come "illecito disciplinare sanzionabile "l'iperprescrizione" di farmaci, perché essa costituisce la situazione più frequente di scostamento, più o meno giustificato, tra le scelte del medico e quelle della generalità degli altri sanitari, laddove l'interessato non dia la dimostrazione plausibile dell'eventuale particolarità delle patologie da lui trattate" (Consiglio di Stato, sez. V, 19 settembre 1995, n. 1310, cit.).

<sup>53</sup> Ad esempio, l'aspirina riduce il rischio di attacchi di cuore e gli antibiotici possono servire per la cura dell'ulcera. Di recente, sono stati rilevati dei rischi con l'off-label. In particolare, dai dati dello studio CATT, è emersa una maggiore possibilità di eventi sistemici, derivante dal farmaco bevacizumab non autorizzato per uso oftalmico, ma usato fuori indicazione, rispetto a ranibizumab. Per il primo, vi sono state numerose segnalazioni anche di infiammazioni e infezioni oculari, in Quotidianosanità del 8 maggio. Un altro caso riguarda i responsabili di una casa farmaceutica francese che non hanno segnalato gli effetti collaterali di un farmaco antidiabetico, utilizzato off-label per la cura dell'obesità, che cagionava danni alle valvole cardiache; e di un farmaco anti-osteoporosi, che provocava il rischio di danni cutanei. La maggior parte dei farmaci somministrati ai bambini è off labels. Secondo i dati del rapporto Osmed del 2010, ogni anno a 8 bambini su 10 è prescritto un farmaco, che potrebbe causare delle reazioni avverse.

piano terapeutico proposto; lo stato autorizzativo del medicinale in Italia e in altri Paesi, con indicazione dell'azienda produttrice o fornitrice; 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). A seguito dell' approvazione della CUF, i medicinali restano iscritti nell'apposito elenco fino al permanere delle esigenze, alla base dell'inserimento nell'elenco. Il medico deve prescrivere tali medicinali, in osservanza delle condizioni, indicate nel provvedimento di inserimento nell'elenco ed assumendo la responsabilità del trattamento sulla ricetta<sup>54</sup>. Il D.M. 11.02.1997, recante “*Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero*” ha attuato 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.

In una seconda fase, a seguito della vicenda del “Multitrattamento Di Bella” «al fine di razionalizzare e contenere gli effetti che un'emotività diffusa rischiava di produrre sul quadro scientifico e regolatorio» e di arginare la spesa pubblica», è stata emanata la L. 8.4.1998 n. 94, di conversione del D.L. 17.2.1998 n. 23 (Legge Di Bella), che all'art. 3 I comma indica il principio per la legittima prescrizione dei farmaci “*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*”. Il comma 2 prevede l'eccezione e circoscrive gli ambiti ed i limiti di applicazione, attraverso l'affermazione del principio, secondo cui “*in singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente ed 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 con legge n. 648 del 1996, qualora il medico ritenga in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i*

<sup>54</sup> Con il Provvedimento del 20.07.2000 ed ai sensi della L. n. 648/96, la CUF ha elaborato l'elenco delle specialità medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale. Tale elenco, in base alle istanze avanzate, è periodicamente integrato e/o modificato dall'autorità regolatoria (A.I.F.A.).

*quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purchè tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale*”. A quanto esposto, occorre distinguere, quanto previsto dall’art. 6, comma 2 del codice dei medicinali, secondo cui “*Quando per un medicinale e' stata rilasciata una AIC ai sensi del comma 1, ogni ulteriore dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e presentazione, nonche' le variazioni ed estensioni sono ugualmente soggetti ad autorizzazione ai sensi dello stesso comma 1; le AIC successive sono considerate, unitamente a quella iniziale, come facenti parte della stessa autorizzazione complessiva, in particolare ai fini dell'applicazione dell'articolo 10, comma 1*”. In tale contesto, la previsione della prescrizione *off-label* costituisce un’eccezione alla regola, con precisi limiti e campo di applicazione. Al riguardo, si evidenzia, che tale scelta può avvenire in ipotesi individuate e secondo una valutazione sui presunti benefici per il paziente. In sintesi, tali ipotesi possono essere individuate nella prescrizione di farmaci autorizzati, ma per indicazioni e modalità diverse da quelle approvate espressamente e previste nel “*prontuario*” o nella prescrizione di medicinali innovativi, secondo il rinvio all’art. 1, 4° comma, l. 23 dicembre 1996, n. 648, secondo cui tale attività è lecita a condizione, che gli stessi siano inclusi in un elenco predisposto dalla Commissione unica del farmaco con finalità compassionevoli, in ragione dell’assenza di alternative terapeutiche<sup>56</sup>.

La prescrizione al di fuori dell’autorizzazione può avvenire per singoli casi clinici, a seguito di una comparazione ed analisi dei dati scientifici, anche se in via presuntiva e l’accertamento che il paziente non potrebbe essere curato coi metodi tradizionali o che, comunque, la terapia *off-label* potrebbe essere maggiormente benefica per la sua salute. In specifico riferimento ai farmaci generici, l’art. 10, comma 6 “*Se il medicinale non rientra nella definizione di medicinale generico di cui al comma 5, lettera b), o se non e' possibile dimostrare la bioequivalenza con studi di biodisponibilita', oppure in caso di cambiamenti della o delle sostanze attive, delle indicazioni terapeutiche, del dosaggio, della forma farmaceutica o della via di somministrazione rispetto a quelli del medicinale di riferimento, il richiedente e' tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche appropriate*”.

Inoltre, l’art. 3 comma 2 della legge n. 94 del 1998 circoscrive i margini di discrezionalità del medico, individuando il presupposto per la prescrizione off label,

---

<sup>56</sup> Si tratta di farmaci la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati, ma non sul territorio nazionale; oppure ancora sottoposti a sperimentazione medica, quali i medicinali derivati dalle tecnologie del DNA ricombinante o somministrati con sistemi che costituiscono un’importante innovazione.

relativo all'esistenza di pubblicazioni scientifiche accreditate, in campo internazionale, che conferiscano attendibilità al proposto utilizzo del farmaco. Ciò conferma che tale impiego di tali farmaci deve essere noto e verificato, anche se non recepito dall'autorità regolatoria<sup>57</sup>. 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 all'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 (...)*” . A tale stregua, l'art. 3 prevede un'ulteriore fattispecie di ammissibilità, attraverso il rinvio all'art. 1 comma 4 della legge n. 648 del 1996, secondo cui la prescrizione di farmaci non autorizzati è ammessa, a condizione che siano inclusi in un elenco predisposto dalla Commissione Unica del Farmaco ed in assenza di alternative terapeutiche. In tale modo, il legislatore concilia l'opportunità di individuare la terapia più indicata, con la necessità di una preventiva valutazione della validità della cura, secondo criteri scientifici previsti per una generalità di casi clinici omogenei ed analizzati in modo statistico. Inoltre, tale beneficio potenziale deve essere valutato, per comparazione, attraverso la documentazione, che l'adozione di una cura non riconosciuta sotto il profilo regolatorio potrebbe provocare un vantaggio ulteriore rispetto alla terapia autorizzata dal Ministero della salute. In altri termini, la norma in questione sembra prendere atto del fatto che il procedimento regolatorio per l'estensione delle indicazioni di un farmaco ed il percorso per l'acquisizione di conoscenze medico-scientifiche sulle prerogative terapeutiche non necessariamente procedono contestualmente e secondo fasi concordate, atteso che il primo è di pertinenza dell'impresa farmaceutica e delle autorità amministrative, mentre le seconde possono essere perseguiti autonomamente dalla comunità scientifica, senza che l'esito di tali ricerche debba essere finalizzato ad uno sbocco registrativo.

L'aumento delle aspettative di cura ha determinato un mutamento nelle modalità dell'intervento pubblico in tale settore. Il D.M. 8 maggio 2003, relativo all'“Uso terapeutico di medicinali in sperimentazione clinica” ha previsto il cd. “uso

---

<sup>57</sup> La legge 27.12.2006, n. 296, 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 ll'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.

compassionevole”, per garantire ai pazienti l’accesso a terapie farmacologiche sperimentali, con oneri a carico delle imprese produttrici. Secondo il D.M. un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica in Italia o all'estero (purché oggetto di sperimentazioni concluse in modo positivo 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(...)*”. Tale autorizzazione può essere rilasciata 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.

Questi principi sono stati confermati dalla Legge finanziaria del 2007<sup>58</sup>, che ha inteso prevenire l'eccesso delle prescrizioni *off-label* degli ultimi anni. Il rischio riguarda il mancato rispetto delle norme sulla sperimentazione clinica, di cui al d.l. 24 giugno 2003, n. 211 e successive modificazioni: «in tal modo, il paziente è privato dei rigorosi controlli posti dalla comunità sperimentazione clinica»<sup>59</sup>. Al riguardo, la Finanziaria del 27.12.2006, n. 296 (l’art. 1, comma 796, lettera z) ha previsto che la fattispecie all’art. 3 comma 2 della Legge Di Bella “*(...)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 all’immissione in commercio, quale alternativa terapeutica rivolta a pazienti portatori di patologie per le quali risultino autorizzati farmaci recanti specifica indicazione al trattamento(...)*” . Secondo i chiarimenti dell’Agenzia Italiana del Farmaco, tale disposizione non preclude ogni forma di impiego dei medicinali per indicazioni non autorizzate, ma vuole prevenire l’abuso di farmaci fuori dalle indicazioni terapeutiche ed evitare l’utilizzo indiscriminato di medicinali senza un adeguato controllo delle indicazioni terapeutiche da parte delle Agenzie Regolatorie. Al riguardo, si riconosce che l’abuso di tale comportamento può comportare una

---

<sup>58</sup> L. 27 dicembre 2006, n. 269, art. 1, 796° comma, lett. z).

<sup>59</sup> Si v. M. Piccinni, *Il consenso al trattamento medico del minore*, 2007, 293.

responsabilità per danno erariale e disciplinare del medico prescrittore<sup>60</sup>. Tale responsabilità sussiste nelle ipotesi di un'indicazione completamente nuova, di rilevante interesse terapeutico; i farmaci innovativi derivati dal sangue o da plasma; quelli contenenti nuove sostanze attive, mai approvate in nessuno Stato membro. Qualora non si tratti di farmaci inclusi nell'elenco ministeriale, occorre l'approvazione della Commissione terapeutica regionale, che valuta i suddetti requisiti. A tal fine, le Regioni vengono chiamate ad individuare i soggetti “responsabili” nell’ambito di ciascuna struttura, creando così una peculiare “posizione di garanzia” di tipo amministrativo<sup>41</sup>.

La Finanziaria del 2008, con la Legge 24.12.2007, n. 244, all’art. 1, comma 796 (z) ha previsto, 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 vietato nelle strutture sanitarie pubbliche, quando ha 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 vietato 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 dati favorevoli di sperimentazione clinica, almeno di fase seconda. Da quanto esposto, emerge l’aspetto innovativo, secondo cui qualsiasi somministrazione off label, per essere lecita, deve riferirsi alla sperimentazione del farmaco, almeno di fase II, ossia il farmaco deve essere sicuro ed efficace, così come dimostrato in tale fase di sperimentazione. A tale stregua, un medico potrà somministrare un farmaco non autorizzato per una determinata indicazione clinica, in presenza di sperimentazioni di fase II, ufficialmente accreditate, mentre in precedenza era sufficiente la sussistenza di dati appropriati, condivisi, tangibili della letteratura scientifica <sup>61</sup>. Al riguardo, si pone la questione, se

---

<sup>60</sup> La normativa indica le sanzioni applicabili al medico che prescriva il farmaco *off-label* senza rispettare le condizioni di legge od addossandone il costo indebitamente a carico del Servizio sanitario nazionale.

<sup>61</sup> A seguito della rivolta dei medici di medicina generale, per le restrizioni previste dalla Finanziaria 2007, all'utilizzo di farmaci prescritti Off Label, e a seguito di un' interrogazione parlamentare il Ministro Livia Turco ha precisato in data 8.02.2007, “Con la legge finanziaria 2007 è stata limitata la possibilità di

ancora sussiste una differenza rispetto al criterio delle pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale e se ciò abbia comportato un'implicita abrogazione di tale disposizione<sup>62</sup> Gli studi di fase seconda, inoltre, sono condotti su di un numero limitato di persone malate, per determinare una prima valutazione di sicurezza del farmaco, quindi parte della dottrina si chiede se non siano più attendibili ricerche condotte su campioni ed aree geografiche più ampie, anche se non aventi portata nazionale<sup>63</sup>. Altri rilevano, al contrario, come la nuova norma, richiedendo l'effettuazione di sperimentazioni cliniche, sia in realtà più restrittiva, rispetto al semplice criterio delle pubblicazioni scientifiche. La normativa intende conciliare due contrapposte esigenze, la prima di scelta in base a "scienza e coscienza" della cura più adatta alle specifiche condizioni del paziente e di garantire contestualmente, la sicurezza e l'efficacia della terapia, in modo scientifico, tramite dati statistici ed oggettivamente verificati<sup>64</sup>.

#### IV. La responsabilità del medico ed il risarcimento del danno per prescrizioni di medicinali off label

Dopo avere definito i profili normativi relativi alle prescrizioni di farmaci fuori indicazione, è possibile esaminare gli aspetti specifici delle responsabilità connesse a tale attività e del danno risarcibile.

##### 1. Il consenso informato

Ai fini di un legittimo utilizzo *off label* dei farmaci e dell'assunzione di una responsabilità per la terapia farmacologica prescritta è necessario, che il medico effettui una valutazione clinica, identifichi un avallo scientifico per la somministrazione del farmaco e proceda ad un'appropriata informazione del paziente ed all'ottenimento del suo

---

*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".*

<sup>62</sup> Come sostiene F. Massimino, Recenti interventi normativi e giurisprudenziali, cit., 1107.

<sup>63</sup> M. Zana, Ai limiti della responsabilità medica, cit., 740.

<sup>64</sup> Si tratta di un termine recepito nel codice deontologico, dalla tradizione medico-legale.

consenso<sup>65</sup>. In particolare, l'informazione dovrà concernere le caratteristiche della nuova terapia; la possibilità di scegliere una cura tradizionale ed i possibili effetti collaterali non riscontrati. Il Codice di deontologia medica richiede la forma scritta del consenso, attraverso dei <sup>66</sup> moduli, utilizzati dal medico, per fornire delle informazioni in modo diretto ed esaustivo, al fine di auto responsabilizzare il paziente.

L'obbligo di informazione disposto dal legislatore trova fondamento nell'art. 32, comma 2, Cost., secondo cui nessuno può essere obbligato ad un determinato trattamento sanitario, se non per disposizione di legge, e nell'art. 13 Cost., che garantisce l'inviolabilità della libertà personale anche in relazione alla salvaguardia della salute ed integrità fisica, declinati dall'art. 33 della legge 833/1978, che esclude la possibilità di accertamenti sanitari contro la volontà del paziente, sempre che questi sia in grado di prestarlo e non ricorrono i presupposti dello stato di necessità descritto dall'art. 54 c.p. <sup>67</sup>. A tale stregua, un presupposto per la validità del consenso è la sussistenza di un'adeguata informazione del sanitario, non necessariamente esauriente su ogni aspetto di ordine

---

<sup>65</sup> Art. 3, 2°comma, d.l. n. 23/1998.

<sup>66</sup>L'art. 13 del Codice di deontologia medica (versione 2006) precisa che «la prescrizione di farmaci, sia per indicazioni non previste dalla scheda tecnica sia non ancora autorizzati per il commercio, è consentita purché la loro efficacia e tollerabilità siano scientificamente documentate. In tali casi, acquisito il consenso scritto del paziente debitamente informato, il medico si assume la responsabilità della cura ed è tenuto a monitorarne gli effetti». Anche nell'ambito delle sperimentazioni cliniche il d.m. 15 luglio 1997 richiede la sottoscrizione del modulo del consenso informato.

<sup>67</sup> In questo senso, cfr. Cass., sez. III, 23 maggio 2001, n. 7027, in *Foro it.*, 2001, I, 2504, con nota di P. Pardolesi. L'elaborazione giurisprudenziale e dottrinaria in materia di consenso del paziente all'attività medico chirurgica ed al correlato obbligo di informazione a carico del sanitario è ampia; a questo proposito, da ultimo cfr. la già citata Cass., sez. III, 15 gennaio 1997, n. 364, annotata da V. Carbone, *Il consenso all'operazione vale come consenso all'anestesia?*, in questa *Rivista*, 1997, 180; Vaccà, *La formazione del consenso al trattamento medico*, in *Contratti*, 1997, 339; Santosuoso (a cura di), *Il consenso informato*, Milano, 1996. Con particolare riferimento alla chirurgia estetica, cfr. App. Milano 30 aprile 1991, in *Foro it.*, 1991, I, 2855, confermata da Cass., sez. III, 25 novembre 1994, n. 10014, in *Foro it.*, 1995, I, 2913, con nota di Scoditti, *Chirurgia estetica e responsabilità contrattuale*, nonché in *Nuova giur. civ.*, 1995, I, 937, con nota di Ferrando, *Chirurgia estetica, consenso informato e responsabilità del medico*. La necessità del consenso è specificata nell'ambito di normative specifiche riferite a particolari categorie di atti medici, come la legge 194/1978 sull'aborto, la legge 164/1982 relativa ai transessuali, la legge 162/1990 sulle tossicodipendenze, la legge 107/1990 sulla donazione di sangue e la legge 135/1990 in materia di AIDS, la quale subordina il consenso dell'interessato all'effettuazione di test diagnostici (cfr. Corte cost. 2 giugno 1994, n. 218, in *Foro it.*, 1995, I, 46). Va osservato che il consenso del paziente rappresenta un obiettivo che il medico è tenuto, per quanto possibile, a perseguire anche quando il trattamento sanitario sia obbligatorio: non a caso, nell'ambito di una normativa diretta a disciplinare la tematica con specifico riferimento alle persone affette da malattie mentali, l'art. 1 comma 4 della legge 180/1978 recita che «gli accertamenti e i trattamenti sanitari obbligatori ... devono essere accompagnati da iniziative rivolte ad assicurare il consenso e la partecipazione da parte di chi vi è obbligato». Nella medesima prospettiva si può anche citare l'art. 3 della Direttiva 2001/20/CE del Parlamento europeo e del Consiglio che, a proposito delle sperimentazioni cliniche su adulti incapaci, stabilisce che «per le persone che non sono in grado di dare validamente il proprio consenso informato valgono tutti i requisiti stabiliti per le persone in grado di dare tale consenso. Oltre a tali requisiti, la partecipazione a una sperimentazione clinica degli adulti incapaci che non hanno dato o hanno rifiutato il loro consenso informato prima che insorgesse l'incapacità è possibile a condizione che: a) sia stato ottenuto il consenso informato del rappresentante legale; il consenso deve rappresentare la presunta volontà del soggetto e può essere ritardato in qualsiasi momento senza pregiudizio del soggetto; b) la persona che non è in grado di fornire validamente il consenso informato ha ricevuto informazioni commisurate alla sua capacità di comprendere la sperimentazione, i rischi i benefici».

medico scientifico, in ossequio al diritto del paziente a rifiutare maggiori chiarimenti e ad affidarsi al proprio medico curante. In particolare, il medico dovrà avere un consenso informato del paziente, dal quale risulti che il paziente 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. Al riguardo, il medico dovrà comunicare, secondo il livello di comprensione del paziente ogni aspetto di rilievo della cura ed in particolare il rapporto rischio- beneficio<sup>68</sup>. Nel contesto di una terapia, al di fuori di un'autorizzazione, l'informazione deve riguardare le caratteristiche della cura e la possibilità di una scelta, che confermi un trattamento più tradizionale e consolidato, ovvero gli effetti collaterali e gli eventi avversi connessi all'impiego dei medicinali *off label* e non altrimenti riscontrabili nella terapia ufficializzata a livello regolatorio.

D'altra parte, un consenso implicito può considerarsi ammissibile e sottinteso tra medico e paziente, qualora la prestazione sanitaria abbia contenuti ordinari, mentre dovrà essere esplicitato, quando la terapia prescelta utilizzi un farmaco non autorizzato. In tale caso, pur non essendo prevista la forma scritta, la sottoscrizione del consenso da parte del paziente avrà una rilevanza ai fini probatori. Alla luce dell'asimmetria conoscitiva tra il medico ed il paziente, e per la relazione di dipendenza, che potrebbe instaurarsi tra i due, il consenso informato, anche scritto, non è idoneo ad assicurare la necessaria consapevolezza e libertà di scelta. A tale stregua, l'adempimento formale richiesto dalla normativa non tutela il soggetto, che attraverso la sottoscrizione di un modulo, potrebbe rischiare di dare il consenso in ordine a conseguenze cliniche, di cui non è in grado di valutare. Tale sistema espressione di una cultura assicurativa di matrice statunitense, comporterebbe il rischio di ridurre il dialogo tra medico e paziente ad un rapporto finalizzato ad un trasferimento dell'assunzione del rischio dal primo al secondo mediante un'informazione a ciò strumentale. Per tale motivo, è essenziale, che i formulari rappresentino un supporto esplicativo e non sostituiscano il rapporto personale tra il medico ed il paziente, al fine di informare in modo completo il paziente ed evitare i comportamenti consuetudinari del medico.

Inoltre, occorre rilevare, che tale formalizzazione del consenso non può ridurre la responsabilità qualificata, richiesta al medico, né può fondare l'accettazione di un trattamento inadeguato o privo di giustificazione terapeutica, in quanto si violerebbero gli art. 5 c.c. e art. 32 Cost.

---

<sup>68</sup>Cfr. App. Firenze 11 luglio 1995, in *Foro it.*, 1996, II, 188.

La giurisprudenza ha sancito, la libertà di scelte terapeutiche, affermando che «*la regola di fondo*» della «*pratica dell'arte medica*» è costituita «*dall'autonomia e dalla responsabilità del medico, che si fonda sulle acquisizioni scientifiche e sperimentali che sono in continua evoluzione*»<sup>69</sup>. Un richiamo più specifico alla problematica in esame si rinviene in una sentenza delle Sezioni Unite della Suprema Corte<sup>70</sup>, relativa ad un procedimento disciplinare, promosso nei confronti di un medico che aveva distribuito un farmaco l'Homeopolis, preparato senza l'autorizzazione del Ministero della Sanità, che aveva procurato danni a pazienti affetti da malattie neoplastiche. Tale pronuncia, a livello di *obiter dictum*, si riferisce al Codice deontologico medico<sup>71</sup> (nella versione allora vigente), per evidenziare come sia possibile ricorrere a terapie nuove soltanto nell'ambito delle sperimentazioni cliniche, con una limitazione del trattamento *off-label*<sup>72</sup>. Ulteriori profili di colpa professionale si potrebbero configurare in altre ipotesi in cui il paziente, leso da un trattamento *off-label*, poteva essere curato con medicinali autorizzati; ovvero quando l'impiego “anomalo” del farmaco non è stato suffragato da pubblicazioni scientifiche di rilevanza internazionale o da dati empirici certi. Tale valutazione presenta dei margini di dubbio, in quanto dalla casistica emerge l'esistenza di protocolli di sperimentazione che, pur non sempre riconosciuti a livello internazionale, rivestono autorevolezza e sono diffusi in ambito medico. In tal caso il giudice, tramite l'ausilio del consulente tecnico, è chiamato a verificare, se tali pubblicazioni siano sufficientemente attendibili e divulgare a livello scientifico, onde escludere ogni profilo di colpa. In riferimento all'accertamento della colpa, ulteriori questioni si pongono in riferimento all'utilizzabilità dei dati clinici sull'uso di una terapia medica, quando non sono univoci, ricavati da conferenze, convegni od *abstracts*. In specifico riferimento al consenso informato, la giurisprudenza di legittimità ha seguito una regola di origine americana l’ “*intermediary doctrine*”, secondo cui il medico è un “intermediario eruditio” nei confronti

<sup>69</sup> Cass., 25 gennaio 2001, n. 301, in *Studium Juris*, 2002, 668 ed in *Dir. pen. e proc.*, 2002, 459; Corte cost., 26 giugno 2002, n. 282, in *Foro it.*, 2003, I, 394 ss., con note di R. Romboli; di A. Pensovecchio Li Bassi, *Sul controllo delle leggi regionali*; di V. Molaschi , «*Livelli essenziali delle prestazioni*» e *Corte costituzionale: prime osservazioni*; e di A. Gragnani, *Principio di precauzione, libertà terapeutica e ripartizione di competenze fra Stato e Regioni*.

<sup>70</sup> Si v. Cass., sez. un., 19 febbraio 1997, n. 1532, in *Rep. Foro it.*, 1997, voce *Professioni intellettuali*, n. 212 e, per esteso, in *Banca dati Leggi d'Italia Professionale*.

<sup>71</sup> L'art. 12 del testo all'epoca vigente (ed. 1995), dopo aver riconosciuto al medico «piena autonomia di scelta, nell'applicazione e nella programmazione dell'*iter* dei presidi diagnostici e terapeutici» (1° comma), riservava all'ambito della sperimentazione «il ricorso a terapie nuove» (4° comma).

<sup>72</sup> La sanzione disciplinare è stata confermata, poiché risultava incontroverso che «*il farmaco non era stato utilizzato nell'ambito di un procedimento di sperimentazione, nelle apposite sedi, ma era stato liberamente distribuito in commercio*».

dell’assuntore del farmaco e come tale è individuabile una colpa del medico, soltanto laddove l’omissione abbia precluso a questi di ottenere informazioni utili per prescrivere un trattamento più appropriato<sup>73</sup>.

## 2. La natura della responsabilità e l’onere probatorio

A fronte della diffusione della prescrizione e dell’utilizzo di farmaci per indicazioni non autorizzate, può essere utile esaminare gli aspetti relativi alla responsabilità medica, per la somministrazione di una terapia priva di autorizzazione. Al riguardo, occorre valutare i profili di responsabilità per l’ente e gli operatori sanitari in attuazione di tali cure ed il danno risarcibile a seguito ad omessa o carente diligenza, perizia o prudenza, ossia per inosservanza o violazione della normativa sopraesposta. Tale tematica presenta aspetti peculiari che occorre analizzare.

In riferimento alla responsabilità del produttore derivante da farmaci, occorre rilevare che il codice dei medicinali dispone prevede “*i principi e le linee guida relative alle norme di buona fabbricazione dei medicinali per uso umano la cui produzione e' soggetta all'autorizzazione di cui all'articolo 50 e dei medicinali sperimentali per uso umano la cui produzione e' soggetta all'autorizzazione di cui all'articolo 13 del decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211*”. In particolare, ai sensi dell’art. 61 “*il produttore fa si' che le operazioni di produzione sono conformi alle norme di buona fabbricazione e all'autorizzazione alla produzione*” e secondo quanto previsto dall’art. 62 “*Il produttore si accerta che tutte le operazioni di produzione dei medicinali soggetti a un'AIC sono eseguite in conformita' alle informazioni fornite nella relativa domanda di autorizzazione approvata dall'AIFA*”. All’uopo, l’art. 63 prevede l’istituzione di un sistema di garanzia della qualità farmaceutica, attraverso la “*partecipazione del personale direttivo e degli addetti a tutte le diverse attivita' di produzione, documentazione e controllo*” e l’art. 68 prevede l’istituzione di un sistema di controllo della qualità “*posto sotto la responsabilita' di una persona adeguatamente qualificata e indipendente dalla produzione (...)*”.

Al di là dell’ambito applicativo delle disposizioni sopra esposte, a livello giurisprudenziale, si è posta la questione relativa all’applicazione della normativa di cui al

---

<sup>73</sup> Si v. Cass. 24 giugno 2008, n. 37077, in Corriere giur., 2009, II, 182 “*in un unico caso la mancata acquisizione del consenso potrebbe avere rilevanza come elemento della colpa: allorquando, la mancata sollecitazione di un consenso informato abbia finito con il determinare, mediaticamente, l'impossibilità per il medico di conoscere le reali condizioni del paziente e di acquisire un'anamnesi completa (si pensi, alla mancata conoscenza di un'allergia ad un determinato trattamento farmacologico o alla mancata conoscenza di altre specifiche situazioni del paziente che la sollecitazione al consenso avrebbe portato alla attenzione del medico)».*

d.p.r. 24 maggio 1988, n. 224 (oggi sostituito dagli artt. 114-127, d.lgs. 6 settembre 2005, n. 206, Cod. consumo), di recepimento della Dir. CEE n. 85/374, relativa al riavvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri in materia di responsabilità per danno da prodotti difettosi<sup>74</sup>. Invero, i limiti alla tutela del danneggiato, derivanti dalla disciplina di matrice comunitaria e dall’attuazione in Italia hanno indotto i danneggiati ed i giudici a non intraprendere le strade previste dal Codice del consumo, e a cercare rimedi negli istituti previsti dal codice civile<sup>75</sup>. La questione più problematica riguarda il c.d. rischio di sviluppo. Ai sensi dell’art. 6, lett. e) d.p.r. n. 224/1988 (ora art. 118, lett. e) Cod. consumo) il produttore può, liberarsi da responsabilità attraverso la prova, che «*lo stato delle conoscenze scientifiche e tecniche, al momento in cui il produttore ha messo in circolazione il prodotto, non permetteva ancora di considerare il prodotto come difettoso*». In applicazione dell’art. 2050 c.c., invece si è esenti da responsabilità, quando si dimostri di aver preso ogni misura idonee ad evitare il danno. Secondo parte della dottrina, tale norma prevede una forma di responsabilità più severa, di quella derivante dall’applicazione del rischio di sviluppo e la giurisprudenza ha interpretato in modo estensivo a tutela per il danneggiato<sup>76</sup>. Si afferma, che la prova liberatoria di cui all’art. 2050 c.c. non è fornita quando, al momento dell’immissione del farmaco, sussiste una pur minima possibilità di considerarlo “difettoso”, anche con procedimenti scientifici nuovi e non ancora applicati nella prassi.

---

<sup>74</sup> Il *Leading case* è rappresentato dalla vicenda del Trilergan, Cass., 1° febbraio 1995, n. 1138 in *Resp. civ. e prev.*, 1996, 164, con nota di S. Bastianon, *La Cassazione, il “Trilergan” e la responsabilità per danni da emoderivati infetti*. Si trattava di un farmaco impiegato contro la cefalea. La casa farmaceutica chiese la chiamata in causa del fornitore di gammaglobuline che domandò l’autorizzazione alla chiamata in causa del produttore statunitense. Tale vicenda ha determinato un ampio contenzioso. A quel tempo non era stata introdotta la normativa sulla responsabilità di prodotto difettoso e le relative richieste risarcitorie vennero accolte dalle Corti di merito, confermate in sede di legittimità, ricorrendo al disposto dell’art. 2050 c.c. e ponendo le basi dell’orientamento giurisprudenziale attuale. In proposito si vedano Trib. Napoli, 9 ottobre 1986, in *Resp. civ. e prev.*, 1988, 407, e in *Rep. Foro it.*, 1988, voce *Responsabilità civile*, n. 143; Trib. Milano, 19 novembre 1987, in *Nuova giur. civ. comm.*, 1988, I, 475, con nota di E. Da Molo, *Responsabilità civile per attività di produzione e commercio di farmaci*; e in *Resp. civ.*, 1988, 406, con nota di G. Tassoni, *Responsabilità del produttore di farmaci «per rischio di sviluppo» e art. 2050 c.c.*; Cass., 27 luglio 1991, n. 8395, in *Giur. it.*, 1992, I, 1331, con nota di A. Barenghi, *In tema di farmaci difettosi*. L’unico caso, in cui è stata invocata l’applicazione del d.p.r. n. 224/1988 in ambito farmaceutico, riguarda un medicinale antibesità (Isomeride), che aveva cagionato disfunzioni cardiache, Trib. Roma, 20 aprile 2002, in *Foro it.*, 2002, I, 3225; in *Danno e resp.*, 2002, X, 984, con nota di L. La Battaglia, *Danno da prodotto farmaceutico difettoso e prova liberatoria*, e in *Resp. civ. e prev.*, 2002, IV-V, 1107, con nota di U. Carnevali, *Farmaco difettoso e responsabilità dell’importatore-distributore*). Nella specie, venne convenuta la società importatrice del farmaco, che risultava, per menzione sulla confezione. Ai sensi dell’art. 4, d.p.r. n. 224/1988 (oggi art. 116, Cod. consumo), peraltro, in tal caso la domanda avrebbe dovuto essere rigettata, in quanto erano carenti i presupposti della legittimazione passiva del fornitore. La domanda venne accolta, in quanto gli attori non avevano mancato di invocare in giudizio anche il disposto dell’art. 2050 c.c.

<sup>75</sup>

<sup>76</sup> Si v. L. Cabella Pisu, *La responsabilità del produttore, Ombre e luci nella responsabilità del produttore*, in *Contratto e impresa/Europa*, 2008, 440.

A tale stregua, ai fini della configurazione dell'attività pericolosa non è sufficiente l'osservanza dello stato della tecnica esistente al momento della messa in circolazione del prodotto, ma occorre porre attenzione al progresso tecnologico avvenuto dopo l'immissione nel mercato. In considerazione di ciò, il produttore è tenuto ad attuare determinate misure, quali l'eventuale ritiro del prodotto o l'adozione di misure di sicurezza, al fine di perseguire l'obiettivo primario la tutela della salute dei pazienti. Da quanto esposto, emerge, la differenza rispetto al rischio da sviluppo e la prova consistente nello "stato dell'arte" a liberare da responsabilità l'esercente attività pericolosa. Un rimedio per superare tali criticità è stato individuato nell'art. 15, del d.p.r. n. 224/1988 (art. 127, Cod. consumo), secondo cui le disposizioni speciali sulla responsabilità del produttore non escludono né limitano i diritti attribuiti al danneggiato da altre leggi. Ulteriori limiti alla tutela risarcitoria sono rinvenibili nell'art. 11, d.p.r. n. 224/1988 (art. 123, Cod. consumo) o alla limitata possibilità di agire contro il fornitore, per il termine di prescrizione breve (art. 125 Cod. consumo) e in considerazione che la decadenza decennale può precludere l'azione risarcitoria, qualora il danno si manifesti a distanza di anni, come avviene nel caso dei prodotti farmaceutici.

In situazioni diverse, la dottrina e la giurisprudenza hanno escluso l'applicazione dell'art. 2050 c.c., quando il produttore ha fornito adeguate e corrette informazioni nel foglietto illustrativo<sup>77</sup>. Inoltre, si è escluso che il produttore possa rispondere per un uso *off-label* diverso da quello da lui indicato, in base alla normativa sulla responsabilità del produttore, prevista dall'art. 118 Cod. consumo, secondo cui è prevista una clausola di esonero della responsabilità, qualora il prodotto sia stato messo in circolazione per un uso diverso da quello cui il medico lo ha destinato<sup>78</sup>.

---

<sup>77</sup> Si v. F. Massimino, *Recenti interventi normativi e giurisprudenziali*, cit., 1117 e Trib. Milano, 29 marzo 2005, n. 3520, in *Rass. dir. farm.*, 2006, I, 34, che ha esonerato da responsabilità un'impresa, per aver fornito nel foglietto illustrativo le informazioni richieste dal d. lgs. n. 540/1992 in materia di etichettatura dei medicinali per uso umano, confermate a livello europeo dalla Dir. 2001/83/CE. Nella specie, l'industria farmaceutica aveva omesso di indicare, nel foglietto illustrativo, reazioni collaterali rappresentate come molto rare nelle pubblicazioni scientifiche, o comunque di "modesta rilevanza", pur avendo rispettato la normativa vigente nel riportare le indicazioni terapeutiche e le controindicazioni di più comune verificazione.

<sup>78</sup> Negli USA è rinvenibile una simile casistica, dove la vicenda dei farmaci *off-label* è stata oggetto di una polemica, a seguito del *report* pubblicato dal *Government Accountability Office*, il 27 luglio 2008, che ha evidenziato come la *FDA*, organo di controllo negli Stati Uniti non dispone dei mezzi e delle risorse umane sufficienti per poter monitorare gli abusi delle case farmaceutiche in questo settore. Al riguardo, un produttore è stato ritenuto responsabile se conosceva o poteva conoscere l'uso *off-label* di un prodotto da parte dei medici e non abbia fornito adeguate informazioni sui rischi correlati. Ulteriori vicende sono sorte, a seguito della "conspiracy", fra i produttori e le associazioni mediche, al fine di aumentare la vendita del farmaco, attraverso le prescrizioni *off-label*..

A seguito della diffusione di un'impostazione di “*prevision medicy*” ed al fine di garantire un miglioramento derivante dall’uso di farmaci, la giurisprudenza comunitaria è intervenuta a censurare alcuni provvedimenti normativi e giurisprudenziali, che hanno ostacolato l’applicazione della normativa sulla responsabilità del produttore<sup>79</sup>. A seguito di tale intervento della Corte di Giustizia, si è verificata da parte dei giudici, anche di legittimità, una maggiore attenzione verso tale disciplina che ha condotto ad una lettura di *favor* per i consumatori-pazienti e nel rispetto di una normativa sulla responsabilità del produttore, frutto di un bilanciamento fra tutela della salute ed esigenze della produzione e dell’innovazione.

In riferimento alla responsabilità per l’utilizzo di medicinali off label, occorre distinguere la posizione del titolare dell’AIC, che ai sensi del III comma dell’art. 6 del codice dei medicinali “*e' responsabile della commercializzazione del medicinale. La designazione di un rappresentante non esonera il titolare dell'AIC dalla sua responsabilità legale*”.

Nell’ambito della responsabilità medica, occorre ricondurre l’attività medica nell’ambito del contratto d’opera professionale. Secondo l’orientamento interpretativo, elaborato in riferimento alla relazione tra struttura sanitaria e paziente, è individuata una responsabilità contrattuale del medico, per i danni determinati dalla non diligente esecuzione delle prestazioni. In quest’ultima ipotesi, l’ente pubblico o privato è inadempiente rispetto all’obbligazione di cura in osservanza dell’art. 1228 c.c. e per il principio dell’immedesimazione organica dovrà rispondere per l’attività espletata dal medico, proprio dipendente.

Prima del 1998, si applicava il principio generale della responsabilità professionale, secondo cui il medico poteva prescrivere ogni medicinale, per risolvere qualsiasi condizione, qualora lo ritenesse utile per il paziente. Nel contempo si applicava la regola valida per ogni atto medico comprese le prescrizioni di farmaci, secondo cui, “*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*

---

<sup>79</sup> Si v. Sentenza 25 aprile 2002, n. C-183/00, in *Danno e resp.*, 2002, 725 ss., ed in *Foro it.*, 2002, IV, 294, con nota di A.Palmieri e R. Pardolesi. La corte ha affermato, che il danneggiato da un prodotto difettoso avrebbe a disposizione solo la concorrente tutela contrattuale o extracontrattuale, fondata su elementi diversi da quelli previsti dalla direttiva. In particolare, non sarebbero applicabili strumenti di tutela “interni” più favorevoli se questi si basino sulla responsabilità oggettiva (come la normativa comunitaria), ma potrebbe pur sempre invocare strumenti differenti, come quelli concernenti la garanzia per vizi o la colpa, o la regolamentazione speciale di determinati settori produttivi. La Corte ha ribadito tale orientamento in due sentenze, in causa C-154/00 e C-52/00, in data 25 aprile 2002, in *Foro it.*, 2002, IV, 294. Si v. L. Cabella Pisu , Ombre e luci nella responsabilità del produttore, in *Contratto e impresa/Europa*, 2008cit., 32.

*penale a sanzioni restrittive della libertà personale, in sede civile ad obblighi risarcitori, in sede deontologica a sanzioni disciplinari”<sup>80</sup>.*

In un secondo momento vi è l'esigenza di individuare schemi interpretativi a fondamento della responsabilità del professionista, su presupposti giuridici innovativi, quale la responsabilità da contratto sociale. In riferimento all'erogazione dei farmaci non registrati a carico del Servizio Sanitario Nazionale, la giurisprudenza ha effettuato un'interpretazione dell'art. 32 della Cost. e delle normative sopraesposte oggetto di rivisitazione ed assestamenti<sup>81</sup>.

In primo luogo, è necessario individuare la lesione subita dal paziente nella fattispecie di prescrizione di farmaci off label. Al riguardo, occorre precisare, che la responsabilità medica è ravvisabile non soltanto in caso di violazione del principio dell'alterum non laedere, ossia quando il paziente si trova in una condizione peggiore a quella precedente l'avvio della terapia, ma anche quando non sia soddisfatta l'aspettativa di miglioramento.

---

<sup>80</sup> Con 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 ha previsto la possibilità di prescrivere, a carico del SSN, farmaci al di fuori delle indicazioni terapeutiche approvate dall’Autorità regolatoria. L’art. 1, comma 4 della Legge, dispone 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(...).” Il sistema previsto 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 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. Dopo che i medicinali corrispondenti ai requisiti prescritti abbiano ricevuto l’approvazione all’impiego da parte della CUF, restano iscritti nell’apposito elenco fino al permanere delle esigenze, alla base dell’inserimento in tale elenco. Il medico deve prescriverli nel rispetto delle condizioni per ciascuno di essi indicate nel provvedimento di inserimento nell’elenco, dichiarando sulla ricetta l’assunzione di responsabilità del trattamento. Inoltre, deve disporre del “consenso informato del paziente, qualora risulti che quest’ultimo 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”.

<sup>81</sup> Si v. Sentenza 25 aprile 2002, n. C-183/00, in *Danno e resp.*, 2002, 725 ss., ed in *Foro it.*, 2002, IV, 294, con nota di A.Palmieri e R. Pardolesi. La Corte ha ribadito tale orientamento in due sentenze in causa C-154/00 e C-52/00, anch’esse pronunciate in data 25 aprile 2002, in *Foro it.*, 2002, IV, 294.

Si v. L. Cabella Pisu, *Ombre e luci nella responsabilità del produttore*, in *Contratto e impresa/Europa*, 2008, cit., 32.

Si v. A.L. Bitetto, La responsabilità del produttore: da mera comparsa a protagonista, in *Riv. crit. dir. priv.*, 2008,I, 137 ss.; L. Cabella Pisu, Ombre e luci nella responsabilità del produttore, in *Contratto e impresa/Europa*, 2008, 618, da cui è tratta la sopra riportata metafora; M. Gorgoni, La responsabilità ex d.p.r. 224/1988 tra rigurgiti giurisprudenziali e manovre normative, in *Resp. civ.*, 2006, 470. Secondo una linea interpretativa univoca della giurisprudenza, in relazione alla responsabilità che possono insorgere in capo al medico qualora prescriva medicinali per indicazioni terapeutiche non ancora approvate dal Ministero della Salute. Si v. Cass. S.U. 19 febbraio 1997 n. 1532, nell’ambito di una pronuncia emessa a seguito di un ricorso proposto da un professionista contro una decisione della Commissione Centrale per gli esercenti le professioni sanitarie, si richiama l’art. 19 del codice deontologico dei medici, per evidenziare che il ricorso a terapie nuove è ammissibile nell’ambito della sperimentazione clinica, mentre deve reputarsi riprovevole altre utilizzazioni.

In tale contesto, è individuabile l'evento lesivo rilevante, non solo quando la cura ha arrecato un danno addizionale al paziente, ma anche quando una cura farmacologica, in costanza di stato patologico, non abbia determinato alcun vantaggio dimostrabile.

A seguito di quanto esposto, occorre evidenziare, che gli effetti dei farmaci non sono uguali per ogni paziente, in quanto l'assunzione del medicinale dipende da un giudizio probabilistico sul rapporto rischio e beneficio del trattamento, influenzato dalle condizioni soggettive del paziente. A tale stregua, si esclude che la mancata guarigione con un farmaco autorizzato possa essere imputata al medico, a meno che non sia dimostrata l'imperizia nella scelta del farmaco prescritto.

La situazione è differente, qualora sia prescritto un medicinale off label, e siano derivati degli effetti pregiudizievoli, riconducibili all'utilizzo di un farmaco fuori indicazione e non riscontrabile, in termini statistici, in un trattamento autorizzato<sup>82</sup>. In tale ipotesi, occorre individuare il nesso causale tra la condotta atipica del medico ed il danno subito dal paziente.

In applicazione dei principi espressi dalla Suprema Corte, il nesso causale è rilevabile, quando, in base ad un giudizio contra fattuale condotto sulla base di regole riconosciute, sia possibile accettare che l'evento lesivo non si sarebbe verificato, ovvero si sarebbe realizzato successivamente o con minore intensità, laddove il medico avesse prescritto una cura autorizzata. Tale valutazione non può essere condotta sulla base di rilievi statistici, ma in base a circostanze di fatto deducibili per il caso concreto, idonee a confermare, secondo un elevato grado di probabilità logica, che la scelta della terapia off label costituisce condizione necessaria per il verificarsi dell'evento lesivo e nel contempo in grado di escludere che una cura farmacologica tradizionale avrebbe potuto avere un effetto più favorevole per la salute del paziente<sup>83</sup>. A tale stregua, occorre una maggiore attenzione nella scelta terapeutica a carico del Servizio sanitario nazionale, attraverso criteri di valutazione, quali la risonanza sociale e la gravità delle patologie<sup>84</sup>.

---

<sup>82</sup> In quest'ultima ipotesi, la valutazione regolatoria sul rapporto rischio –beneficio del trattamento deve reputarsi incompleta ed inidonea ad accettare l'incidenza statistica della reazione avversa e la sua rilevanza a fronte del beneficio curativo atteso.

<sup>83</sup> Si V. Cass. s.u. 11 settembre 2002, n. 30328 e sez.III, 29 marzo 2001, n. 4609.

<sup>84</sup> Un'ulteriore ipotesi di prescrizione di farmaci off label è prevista dal D.M. 8 maggio 2003 “*Uso terapeutico di medicinali in sperimentazione clinica*”, relativo all’“*uso compassionevole*”, assicurando ai pazienti l’accesso a terapie farmacologiche sperimentali con oneri a carico delle imprese produttrici. Secondo tale D.M. un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica in Italia o all'estero (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 casi di 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; in cui i dati disponibili sulle sperimentazioni siano sufficienti per formulare un favorevole giudizio sull’efficacia e tollerabilità del

Un secondo presupposto nella fattispecie di prescrizione di farmaci off label è la sussistenza della colpa. A tale fine, l'art. 1176, comma 2, esige un 'idonea preparazione ed un'attenzione scrupolosa nell'esecuzione della prestazione da parte del soggetto obbligato. Tale norma deve essere interpretata in modo ampio, in correlazione dell'art. 2236 c.c., al fine di definire i profili di responsabilità inerenti alla fattispecie della prescrizione dei farmaci al di fuori delle indicazioni autorizzate. Occorre, rilevare che parte della dottrina ha esteso alla terapia *off label* il carattere di attività pericolosa *ex art.* 2050 c.c.<sup>85</sup>. L'applicazione di tale normativa è coerente, con il consolidato orientamento giurisprudenziale in materia di produzione di farmaci ed in particolare riferimento alla sperimentazione clinica<sup>86</sup>. Al riguardo, la responsabilità si configura non solo ove la terapia farmacologica ha cagionato un danno al paziente, ma anche quando non ha determinato dei miglioramenti<sup>87</sup>. In tale ipotesi il medico sarebbe esonerato da responsabilità soltanto qualora riuscisse a provare che la criticità del caso rendeva necessaria la somministrazione *off-label* e che la terapia tradizionale non lasciava prevedere dei miglioramenti sulla patologia<sup>88</sup>.

In riferimento all'onere probatorio, la natura contrattuale della responsabilità professionale pone in capo al medico l'onere di provare, che la prestazione medica implica la soluzione di questioni terapeutiche e l'insussistenza di un difetto di diligenza, mentre incombe al paziente provare l'inidoneità delle modalità di esecuzione.

In caso di prescrizioni off label, il regime probatorio delineato dagli art. 2050, 2236, 2697 c.c. deve essere contestualizzato all'interno del quadro normativo previsto per la prescrizione di farmaci fuori indicazione. Secondo tale interpretazione, è utile la lettura dell'art. 2236 c.c. in combinato disposto con l'art. 2050 c.c., che stabilisce l'inversione dell'onere della prova in merito all'avvenuta adozione di tutte le misure idonee ad evitare il danno, quando questo sia stato determinato da un'attività pericolosa. Il raccordo sistematico con l'art. 2050 c.c. conduce ad un'interpretazione dell'art. 2236 c.c. che, nella

---

medicinale; il protocollo terapeutico deve essere approvato dal Comitato Etico nel cui ambito ha avuto origine la richiesta.

<sup>85</sup> Si v. Santosuosso, *Libertà di cura e libertà di terapia*, Milano, 1998, 79 e F. Massimino, *La prescrizione dei farmaci "off-label"*, cit., 934.

<sup>86</sup> La scelta di optare per un trattamento "fuori indicazione" presenta degli aspetti simili con l'ambito degli studi clinici, poiché richiede al medico una valutazione precauzionale sull'opportunità della cura ed un controllo durante l'intero iter di attuazione.

<sup>87</sup> Si v. B. Guidi, L. Nocco, M. Di Paolo, *La prescrizione off-label*, cit., 2172.

<sup>88</sup> L'art. 3, 2° comma, d.l. n. 23/1998 parla, in proposito, di «trattamento utile».

fattispecie concreta, attribuisce al paziente il diritto a ricevere consapevolmente le prestazioni di alto contenuto professionale, individuate dal sanitario, dopo che siano state escluse le alternative tradizionali<sup>89</sup>. A tale stregua, si delinea un maggiore carico probatorio a carico del medico, a cui spetta provare, la criticità del caso clinico affrontato, che imponeva la somministrazione di farmaci off label, la conseguente correttezza della scelta farmacologica adottata e la presumibile inefficacia della prescrizione di una terapia autorizzata in relazione al caso concreto. Il paziente ha un minore carico probatorio, in quanto dovrà dimostrare il nesso causale tra l'evento lesivo e la condotta del medico relativa alla terapia prescritta, che in presenza di una lesione si considera, in modo presuntivo inidonea.

---

<sup>89</sup> F. Massimino, *La prescrizione dei farmaci “off-label”*, cit., 934.

