

dott. PAOLO PIRAS

Sostituto Procuratore della Repubblica presso il Tribunale di Sassari

## PRESCRIZIONE DI FARMACI OFF LABEL E RESPONSABILITÀ PENALE

SOMMARIO: 1. La prescrizione off label. – 2. Possibilità e limiti di ammissibilità della prescrizione. – 3. Il titolo soggettivo di responsabilità per il superamento dei limiti. – 4. Reazione avversa al farmaco e malattia. – 5. L'accertamento causale. – 6. Natura cautelare o economica delle recenti disposizioni.

### 1. *La prescrizione off label*

Il diritto penale della medicina vede ampliarsi i suoi orizzonti. Rimane intatto e si rinnova l'interesse per argomenti tradizionali, quali la causalità, la colpa, il consenso informato, l'attività in équipe ecc. Ma nuovi argomenti sbocciano e spesso attingono a più argomenti tradizionali. Basti pensare alla procreazione medicalmente assistita. O all'incriminazione di fattispecie di mera condotta, come è avvenuto con il d. lgs. n. 187/00, per l'esposizione ingiustificata del paziente a radiazioni ionizzanti.

Uno di questi argomenti nuovi è costituito dalle prescrizioni di farmaci fuori etichetta. L'espressione più usata, peraltro assolutamente equivalente, è di lingua inglese: off label. Si parla di prescrizione off label quando il farmaco viene prescritto per un'indicazione terapeutica diversa da quella contenuta nell'autorizzazione ministeriale d'immissione in commercio; indicazione poi trasfusa nel foglietto illustrativo accluso alla confezione (c.d. bugiardino). La prescrizione è ritenuta off label anche quando l'indicazione terapeutica è autorizzata, ma non è autorizzata la via o la modalità di somministrazione prescelta. Ad es., non è autorizzata la somministrazione per via sottocutanea o il numero di dosi supera la posologia autorizzata.

Si tratta di un fenomeno che è dilagato negli ultimi anni. Gli esempi sono a pioggia: il viagra viene utilizzato anche per la cura dei disturbi del circolo polmonare. Farmaci antinfiammatori vengono invece impiegati anche per lenire i dolori neoplastici. La talidomide, farmaco noto ai penalisti per gli effetti teratogeni sulle donne in gravidanza, è nato come sonnifero, è stato poi usato nella lotta contro la lebbra e attualmente se ne è scoperta l'efficacia contro il mieloma multiplo. Antidepressivi adoperati per combattere i disturbi d'ansia.

Colliri usati per curare le perforazioni del timpano.

Il fenomeno non nasce, è chiaro, per pura bizzarria intellettuale del medico prescrivente. Nasce invece perché esperienza e studi specifici segnalano che effettivamente l'impiego alternativo risulta funzionale al trattamento del paziente.

## 2. Possibilità e limiti di ammissibilità della prescrizione

La domanda che sorge spontanea è se la prescrizione off label sia penalmente lecita. In linea generale la risposta è affermativa. Infatti, nel diritto penale della medicina vige il principio di libertà terapeutica del medico. La matrice normativa di questo principio viene individuata nell'art. 33 I co. Cost., per il quale la scienza è libera e nell'art. 9 I co. Cost., per il quale la Repubblica promuove la ricerca scientifica<sup>1</sup>.

Peraltro, il principio di libertà terapeutica non opera incondizionatamente. Vengono eretti argini alla sua operatività, perché è in gioco la salute del paziente, la cui tutela è imposta dall'art. 32 I co. Cost. Ma come individuare, come tracciare questi limiti? Osserviamo come ciò è avvenuto in un recente caso giurisprudenziale<sup>2</sup>. In un centro estetico due modelle vengono sottoposte ad un trattamento anticellulite, consistente nella inoculazione sottocutanea di alcuni farmaci per l'aggressione dei lipidi e in un successivo massaggio meccanico per favorirne l'assorbimento per drenaggio. Dopo alcuni giorni le cosce delle due modelle si gonfiano, diventano dolenti e calde al tatto. Si rivolgono al medico che ha praticato il trattamento. Questi le rassicura, sostenendo che si tratta di effetti normali del trattamento; prescrive l'applicazione di una pomata antibiotica, ulteriori massaggi e l'esposizione a lampada per mascherare gli aloni neri. Ma il corteo sintomatologico si affolla e incede: il dolore è talmente forte da impedire alle donne di sedersi. Una delle due, durante la doccia, nota lo "scoppio" di un rigonfiamento, con fuoriuscita di liquido biancastro frammisto a sangue. Si rivolgono ad altro medico e la sua diagnosi è impietosa: cosce e natiche sono diventate terreno di conquista di numerosi ascessi. Invia le pazienti da un chirurgo, che incide ed evacua gli ascessi. Il bisturi guarisce, ma infligge anche ferite chirurgiche, lasciando ad ognuna delle

<sup>1</sup> GIUNTA, *Il caso Di Bella: libera sperimentazione terapeutica e responsabilità penale*, in *Dir. pen. proc.*, 1998, 668.

<sup>2</sup> Cass. Sez. IV, ud. 19 giugno 2006, dep. 12 set. 06, n. 30057, imp. Talevi, est. Marzano, in *Ced* 234373.

pazienti circa due dozzine di cicatrici: l'attività di modelle è compromessa. Si procede per lesioni personali colpose contro il medico che ha praticato il trattamento anticellulite. Si accerta, mediante perizia, che gli ascessi non erano di origine infettiva, ma asettica, per l'uso dei farmaci. Fra gli effetti collaterali di quei farmaci vi sono allergia cutanea e lesioni istologiche, che possono provocare appunto ascessi asettici. I profili d'impiego di farmaci off label in questo caso sono diversi: nessuno di essi è autorizzato contro la cellulite, vengono iniettati per via sottocutanea, non autorizzata e con dosaggio che supera quello autorizzato. Off label è anche l'associazione dei farmaci, il c.d. cocktail, la creazione in definitiva di un nuovo farmaco, senza che ne si conoscano gli effetti, se non quello di aumento del rischio istolesivo. Il medico viene condannato dal Tribunale. La condanna è confermata in appello e il suo ricorso per Cassazione viene respinto. La Cassazione ritiene colposa la condotta dell'imputato, per la prevedibilità dell'evento, da asserirsi in base al solito parametro dell'agente modello, dell'*uomo coscienzioso e avveduto nella situazione data e nel concreto ruolo sociale dell'agente*. La sentenza richiama la prevalente dottrina, che, senza mutare la sostanza, usa spesso la corrispondente espressione latina *homo eiusdem professionis et condicionis*. In questo caso i limiti della prescrizione off label sono stati quindi tracciati in base al parametro dell'agente modello.

In un altro recente caso giurisprudenziale, i limiti sono stati tracciati invece facendo riferimento ad un parametro normativo.<sup>3</sup> Una bambina di 12 anni supera abbondantemente il quintale di peso. Una psichiatra, a scopo dimagrante, le prescrive il Topamax (principio attivo: topiramato), farmaco utilizzato per la cura dell'epilessia (c.d. anticomiziale), fra i cui possibili effetti collaterali vi è appunto il dimagrimento (c.d. effetto anoressizzante). Purtroppo l'effetto sperato non si verifica, ma si manifestano altri effetti collaterali: sonnolenza, incubi, emicrania, depressione, irritabilità e un episodio allucinatorio, effetti prolungatisi per oltre quaranta giorni. Il pubblico ministero procede contro la psichiatra per lesioni personali e il giudice la condanna, ritenendo che l'imputata non abbia rispettato i limiti dell'art. 3 II co. della legge n. 94 del 1998 (c.d. legge Di Bella). Si tratta della legge di conversione di un decreto legge approvato per la necessità e l'urgenza di assicurare una procedura di sperimentazione accelerata al multitrattamento Di Bella<sup>4</sup>. La sperimentazione

<sup>3</sup> Trib. Pistoia, ud. 24 novembre 2005, dep. 20 gennaio 2006, n. 440, imp. M.D., est. Buzzégoli, in *Dir. pen. e proc.*, 2006, 1125, con commento di IADECOLA

<sup>4</sup> Per un commento a questa legge, v. MICHELETTI, in *Dir. pen. proc.*, 1998, 697.

purtroppo non ha dato gli esiti sperati, cosicché hanno perso d'importanza molte disposizioni contenute in questa legge. Ma alcune l'hanno invece mantenuta, essendo suscettibili di applicazione anche a diverse ipotesi di trattamento medico. Fra queste disposizioni vi è appunto l'art. 3 II co., riferibile a qualunque prescrizione off label, la cui liceità è subordinata a tre presupposti: a) l'impossibilità, in base a dati documentabili, di trattare il paziente utilmente in label, cioè con medicinali per i quali sia già stata approvata una certa indicazione terapeutica o una certa via o modalità di somministrazione; b) l'impiego off label deve essere noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale; c) la presenza del consenso informato del paziente. S'impone, sia pure brevemente, qualche considerazione in ordine a ciascuno di questi requisiti.

*L'impossibilità di utile trattamento in label.* Ciò può avvenire perché manca, per la malattia interessata, un farmaco già autorizzato. O perché, ipotesi più frequente, il farmaco con l'indicazione autorizzata si è rivelato inefficace su un certo paziente: non tutti i pazienti reagiscono allo stesso modo e purtroppo i farmaci talvolta non producono l'esito sperato. Inoltre vengono talvolta sperimentati, e poi autorizzati, farmaci di poca utilità, per fini esclusivamente economici: le case farmaceutiche investono più in marketing che in ricerca vera e propria. Del resto, e senza giudizi morali, si tratta di imprese commerciali, che rispondono alla legge del massimo profitto.

*La conformità del trattamento off label a pubblicazioni accreditate internazionalmente.* Si tratta, invero, di un'edizione normativa di quell'intramontabile principio mantovaniano, per il quale va praticata la cura che, secondo la migliore scienza ed esperienza, presenta la maggiore idoneità terapeutica<sup>5</sup>. Il riferimento legislativo all'accredito internazionale porta ad escludere che sia sufficiente, ad es., una presentazione o peggio un solo abstract di un congresso, ma il lavoro deve essere inserito in una rivista di indiscusso pregio internazionale (es., Lancet), anche telematica (es., Medscape.com). Ma come regolarci quando sull'impiego off label le opinioni sono difformi nella letteratura specialistica? In linea di principio va suggerita una certa cautela in questa valutazione, perché in letteratura si tende alla pubblicazione dei dati lusinghieri, mentre si tende a tacere gli insuccessi. Chi è che pubblica un articolo nel quale scrive che su cento pazienti, da lui trattati off label, 92 sono morti? Quest'argomento, beninteso, deve indurre solo una certa cautela, ma non è certo sufficiente a porre in crisi una letteratura internazionalmente accreditata. Se

<sup>5</sup> MANTOVANI, *Libertà della cura e responsabilità del medico*, in *Toscana medica*, 3, 9.

quindi vi è una ragionevole speranza terapeutica, non si dovrebbe privarne il paziente, legando le mani al medico solo perché c'è difformità di opinioni specialistiche.

*Il consenso informato del paziente.* Il consenso deve avere ad oggetto il trattamento proposto dal medico e non dal paziente. Se, ad es., la via di somministrazione è quella intramuscolare (come avviene per certi antibiotici), il paziente non può proporre un'altra via, perché ha paura delle iniezioni. È vero che con il consenso informato, si è passati dal paternalismo medico all'alleanza terapeutica, ma questo non significa che il trattamento terapeutico debba costituire oggetto di trattative. Altrimenti si passa dal consenso informato al capriccio informato. In altri termini il medico potrà esaudire i desiderata del paziente solo se ciò non confligga con quanto previsto in letteratura<sup>6</sup>. Su questo punto una certa intransigenza appare d'obbligo: con la prescrizione off label si sta facendo qualcosa al limite del consentito. È vero che la letteratura, anche internazionalmente accreditata, può consentire una certa prescrizione off label. Ma è anche vero che si sta prescrivendo un farmaco per un'indicazione terapeutica non contenuta nell'autorizzazione ministeriale d'immissione in commercio e quindi si tratta di un impiego che non è stato sperimentato secondo la procedura legislativamente prevista e con le connesse garanzie<sup>7</sup>.

*Una vera malattia.* C'è un ulteriore presupposto, normativamente implicito, ma non per questo meno importante: il paziente deve essere davvero malato. In prima battuta l'affermazione può apparire bislacca, ma va posto in rilievo che non è rara l'ipotesi di uso di farmaci off label per curare malattie che tali non sono. Basti pensare all'uso di certi farmaci antipertensivi, che vengono utilizzati contro la calvizie. O ancora a certi farmaci contro l'ipertrofia prostatica benigna, anch'essi utilizzati contro la calvizie. Oppure al testosterone, usato contro "il disturbo sessuale femminile", più brevemente detto "disturbo femminile", caratterizzato dall'inappetenza sessuale della donna e dalla difficoltà di raggiungere l'orgasmo. O si pensi ancora a certi psicofarmaci utilizzati contro "il disturbo motivazionale", l'assenza di stimoli, che a periodi affligge le nostre giornate. Per non parlare poi dell'uso "guascone" di certi farmaci,

<sup>6</sup> D'altra parte, in termini generali, l'art. 13 VI co. cod. deont. med. prevede che: "In nessun caso il medico dovrà accedere a richieste del paziente in contrasto con i principi di scienza e coscienza allo scopo di compiacerlo, sottraendolo alle sperimentate ed efficaci cure disponibili".

<sup>7</sup> In questo senso MASSIMINO, *La prescrizione dei farmaci "off label": adempimenti, obblighi e responsabilità del medico*, in *Diritto e responsabilità*, 2003, 934, che considera il fenomeno, sul piano civilistico, attività pericolosa ex art. 2050 c.c.

come il viagra per garantirsi prestazioni spettacolari o dell'uso "carrieristico", come il viagra rosa, non ancora in commercio, ma che sicuramente verrà utilizzato dalla donna in carriera, che si rifiuta di recuperare ritmi di vita più umani e un dialogo più genuino con il proprio partner. In questi casi e affini si è oltre l'impiego off label del farmaco: si è dinnanzi ad un abuso.

Un terzo ed ultimo approccio giurisprudenziale al tema si è avuto servendosi dell'art. 12 codice di deontologia medica previgente, che peraltro contiene una previsione identica a quella dell'attuale art. 13<sup>8</sup>. Il caso: un medico prescrive l'insulina, a scopo antiabortivo, ad una donna non diabetica, che ha già avuto due aborti spontanei. Secondo l'ipotesi del medico prescrivente, l'insulina, abbassando la glicemia, dovrebbe esercitare un effetto favorevole sull'embrione. La somministrazione del farmaco produce tuttavia un coma ipoglicemico che a sua volta induce lesioni neurologiche. Il Tribunale condanna per lesioni personali dolose, asserendo la liceità, in linea di principio, della prescrizione off label, per la piena autonomia del medico, da intendersi come indipendenza di giudizio e di pensiero e non certo come libertà di azione. I limiti, sono individuati nel doversi ispirare la prescrizione off label ad aggiornate e documentate acquisizioni scientifiche e all'osservanza del rapporto rischio-beneficio<sup>9</sup>.

Quale parametro limitativo scegliere? Dinnanzi ad uno specifico parametro espressamente previsto dalla legge, non pare che ci siano spazi di discussione. Per sostenere l'inapplicabilità della legge Di Bella si potrebbe asserire che si tratta di un fossile normativo e che l'intero testo non è più applicabile, trattandosi di legge eccezionale, emanata per uno scopo ormai raggiunto e cioè la speciale sperimentazione di un certo trattamento. In realtà ciò non appare fondatamente sostenibile, perché di alcune disposizioni della legge Di Bella è stata imposta l'applicazione con leggi successive, come le ultime leggi finanziarie delle quali si dirà qui in seguito.

D'altra parte, la discrasia fra quanto legislativamente previsto e quanto invece previsto deontologicamente è in fondo modesta, se si riflette che la prescrizione off label deve essere comunque scientificamente documentata<sup>10</sup> e

<sup>8</sup> L'art. 13 III co. cod. deont. med. 2006 reca: "Le prescrizioni e i trattamenti devono essere ispirati ad aggiornate e sperimentate acquisizioni scientifiche tenuto conto dell'uso appropriato delle risorse, sempre perseguendo il beneficio del paziente secondo criteri di equità".

<sup>9</sup> Passo della motivazione di Trib. Milano, Sez. X, 21 luglio 2000, riportato in *Bollettino d'Informazione sui Farmaci*, mag.-giu. 2001, n. 3, 134.

<sup>10</sup> L'art. 13 co. VII del cod. deont. med. dice: "La prescrizione di farmaci, sia per indicazio-

che ciò che richiede in più la legge è l'accredito internazionale.

La discrasia appare invece più profonda fra il parametro posto dalla legge Di Bella e quello dell'agente modello. La letteratura medica, con i caratteri indicati dall'art. 3 della legge Di Bella, soddisfa senz'altro esigenze di determinatezza. L'agente modello, invece, non esiste, non è reale, è una pura astrazione. È caratterizzato da margini incontrollabili d'indeterminatezza. Non può fungere da parametro comportamentale di riferimento per il medico. Purtroppo, vi sono casi di prescrizione off label, nei quali la figura dell'agente modello si presta a soddisfare esigenze di tutela della salute del paziente. Si tratta di quei casi, nei quali i caratteri richiesti dall'art. 3 cit. potrebbero essere traballanti, ma tuttavia si è in presenza del c.d. razionale medico: un ragionamento scientifico, per il quale la somministrazione off label non può non funzionare e ha già funzionato in casi analoghi. Ad es., la proteina C ha, come indicazione terapeutica, la cura della deficienza congenita di tale proteina. Ma viene impiegata anche nei casi di carenza dovuta a circostanze contingenti, quali un grave stato settico, dovuto, ad es., a meningococco. Ancora: la venlafaxina, che ha come indicazione la depressione maggiore, può essere usata anche in pazienti anziani non depressi per il miglioramento dell'emodinamica encefalica, atteso che quel farmaco ha sicuramente questa azione.

La prescrizione off label è quindi un settore nel quale si toccano con mano i rischi della positivizzazione delle regole cautelari. Rischi, com'è ovvio, di non poco conto.

### 3. *Il titolo soggettivo di responsabilità per il superamento dei limiti*

Dolo o colpa? La domanda si pone perchè il superamento dei limiti non significa automaticamente solo ed esclusivamente colpa. I limiti attengono alla liceità della prescrizione, indipendentemente dal parametro d'individuazione. Mantenersi cioè all'interno dei limiti garantisce la non punibilità. Ma se si va al di fuori, s'incappa in una responsabilità penale, il cui titolo soggettivo va accertato secondo i comuni criteri. Non va dimenticato, per quanto ovvio possa apparire, il c.d. elemento negativo della colpa, perché espressamente l'art. 43 alinea III c.p. richiede che l'evento non sia voluto, perché lo stesso possa essere imputato appunto a titolo di colpa. Al riguardo, viene in considerazione, in modo particolare, il criterio dell'accettazione del rischio, prediletto

ni non previste dalla scheda tecnica sia non ancora autorizzati al commercio, è consentita purchè la loro efficacia e tollerabilità sia *scientificamente documentata*" (corsivo nostro).

in giurisprudenza per la distinzione fra colpa con previsione e dolo eventuale. Il medico che quindi oltrepassi i limiti normativi di liceità della prescrizione, accettando il rischio di verificazione dell'evento malattia, risponderà di lesioni personali dolose, a titolo di dolo eventuale. Sempreché ovviamente l'evento malattia si verifichi. Questo è proprio ciò che si è verificato nel caso della bambina obesa: il giudice ha condannato per lesioni personali dolose, sostenendo che l'imputata non aveva monitorato l'andamento della rischiosa terapia avviata, mettendosi quindi nella condizione di non poter poi dire che tutto era sotto controllo e che quindi aveva superato il rischio dell'evento malattia. Si tratta di un ragionamento facilmente controvertibile, per chi quotidianamente respira l'aria delle aule giudiziarie. Invero, se non si è monitorato l'andamento della terapia, significa che si è pensato che non vi fossero rischi per la paziente, che quindi la verificazione dell'evento malattia si è esclusa. Ma questa agevole ribaltabilità del ragionamento altro non è che il prezzo che si paga per l'uso del criterio dell'accettazione del rischio, non a caso qualificato in dottrina, un assegno in bianco potenzialmente spendibile nell'intero spettro della colpa cosciente<sup>11</sup>. E in appello si è derubricato da dolo a colpa<sup>12</sup>, peraltro non perché si sia ritenuto che non si fosse accettato il rischio, ma perché si è asserito che il medico versa in dolo quando in lui vi è la coscienza di volere fare più male che bene, cosa esclusa nel caso di specie, perché il medico era mosso da un fine terapeutico. Sembra quindi introdursi indirettamente il dolo specifico nell'art. 582 c.p.

Vi è tuttavia un elemento, posto in rilievo in dottrina con riferimento all'atto medico in assenza di consenso informato, che può fungere da ausilio nella distinzione fra dolo eventuale e colpa cosciente: la consapevolezza o meno del medico di agire in violazione delle *leges artis*. In ipotesi di tale consapevolezza la rappresentazione dell'evento è pienamente compatibile con la sua accettazione e quindi con il dolo eventuale<sup>13</sup>.

Se poi l'evento della terapia off label non è una malattia, ma la morte del paziente, si passa da un dilemma, dolo o colpa, a un trilemma, perché si prospetta l'ipotesi della preterintenzione. Il problema si pone, in modo particolare, quando manca il consenso informato del paziente, appunto quale requisito

<sup>11</sup> EUSEBI, *Il dolo nel diritto penale*, in *Studium iuris*, 2000, 1077.

<sup>12</sup> Corte d'appello di Firenze, ud. 22 febbraio 2007, dep. 21 marzo 2007, imp. M.D., est. Notaro [inedita].

<sup>13</sup> GIUNTA, *Il consenso informato all'atto medico tra principi costituzionali e implicazioni penali*, in *Riv. it. dir. e proc. pen.*, 2001, 408.

di liceità della prescrizione off label. Ecco un caso<sup>14</sup>. Una paziente affetta da psoriasi viene trattata off label con ozonoterapia e senza il valido consenso al trattamento, perché espresso in relazione ad altra patologia, un'arteriopatia periferica. Durante la terapia, un embolo gassoso raggiunge il cuore della paziente, provocandone la morte. Si contesta al medico l'omicidio preterintenzionale, ma il giudizio di merito si conclude con la condanna per omicidio colposo, confermata in Cassazione. Il disvalore del fatto viene recuperato in termini di pena: due anni di reclusione.

#### 4. Reazione avversa al farmaco e malattia

Sonnolenza, emicrania, incubi ecc, come nel caso della bambina obesa, sono davvero una malattia penalmente rilevante a titolo di lesioni personali? O sono semplicemente una reazione avversa al farmaco?

Reazione avversa è espressione propria non solo del linguaggio farmacologico, ma anche di quello giuridico. Infatti l'all. 1 d. lgs. 8 aprile 2003 n. 95 definisce reazione avversa la *risposta nociva* ad un farmaco, indipendentemente dall'uso del farmaco, in o off label. Una risposta quindi che genericamente nuoccia, faccia male, arrechi danno, anche poco. Per malattia s'intende invece *qualsiasi alterazione anatomica o funzionale dell'organismo, ancorché localizzata e non impegnativa delle condizioni organiche generali*, secondo l'opinione della giurisprudenza tradizionale<sup>15</sup>, che si richiama alla relazione al codice penale. L'alterazione quindi può essere anche solo anatomica o anche solo funzionale e può essere anche minima, con la conseguenza che anche un'ecchimosi può configurare una malattia<sup>16</sup>. Altra opinione richiede invece che necessariamente ci debba essere un'alterazione funzionale e che questa non debba essere minima, ma *apprezzabile*<sup>17</sup>. È quest'ultima, in sostanza, la nozione medico legale della malattia, che certa dottrina<sup>18</sup> ritiene richiamata dall'art.

<sup>14</sup> Cass. Sez. IV, ud. 14 aprile 2005, dep. 10 giugno 2005, n. 22034, Agosta, est. Novarese [inedita].

<sup>15</sup> Cass. Sez. I, ud. 30 novembre 76, dep. 3 giugno 77, n. 7254, imp. Saturno, est. Di Marco, in *Ced* 136118.

<sup>16</sup> Opinione sostenuta anche di recente. V. Cass. Sez. IV, ud. 19 dicembre 2005, dep. 20.1.2006, n. 2433, imp. Brancaccio, est. Novarese, in *Ced* 232882.

<sup>17</sup> Cass. Sez. V, ud. 15 ottobre 98, dep. 19 gennaio 99, imp. Rocca, est. Cognetti, n. 714, in *Ced* 212156; Cass. Sez. IV, ud. 28 ottobre 2004, dep. 2 febbraio 2005, n. 3448, imp. Perna, est. Galbiati, in *Ced* 230896.

<sup>18</sup> IADECOLA, *Sul concetto di malattia all'interno delle fattispecie dei delitti contro l'incolu-*

582 c.p., in quanto: a) il termine malattia va inteso quale elemento normativo, di natura tecnica, della fattispecie penale, per la cui definizione occorre fare riferimento appunto alla scienza medico legale; b) in tal modo si assicura maggiore determinatezza alla fattispecie, che non ritenendo descrittivo quell'elemento e quindi definibile in base all'incerto significato comune; c) nei lavori preparatori al codice vi è una considerazione che deve far propendere per la recezione della nozione medico legale nell'art. 582 c.p., quando si dichiara di aver voluto usare *l'espressione, correttamente scientifica, di malattia*. Si potrebbe aggiungere che il termine, simile, peraltro non identico *infermità*, viene ritenuto attualmente in giurisprudenza elemento normativo nell'ambito della disciplina dell'imputabilità, a seguito della sentenza delle Sezioni Unite<sup>19</sup>. Sulla nozione di malattia, ex art. 582 c.p., il contrasto giurisprudenziale è quindi aperto. L'intervento delle Sezioni Unite, peraltro, è già stato preconizzato<sup>20</sup>.

Nel caso della bambina obesa, il giudice ha optato per l'orientamento minoritario e ha ritenuto che l'alterazione funzionale fosse quantitativamente tale da configurare una malattia rilevante, perché appunto non minima, ma apprezzabile<sup>21</sup>.

## 5. *L'accertamento causale*

La prescrizione off label dà luogo ad un'ipotesi di condotta attiva, sia che si utilizzi un criterio normativo o un criterio naturalistico di distinzione fra ipotesi attiva e omissiva. Secondo un approccio normativo<sup>22</sup>, la condotta è omissiva se la regola violata è un comando, è attiva se la regola è un divieto. Nel caso della prescrizione off label la condotta risulta attiva proprio perché viene violato il divieto di prescrivere un certo farmaco se non in presenza dei presupposti già visti.

*mità individuale*, in *Cass. pen.*, 2006, 483.

<sup>19</sup> Cass. Sez. Un., ud. 25 gennaio, dep. 8 marzo 2005, n. 9163, imp. Raso, est. Marzano, in *Ced* 230317.

<sup>20</sup> IADECOLA, *Sul concetto cit.*, 486.

<sup>21</sup> Nella giurisprudenza di legittimità, l'insonnia e la depressione sono state ritenute rilevanti con riguardo al delitto di abuso dei mezzi di correzione, sul presupposto che la nozione di malattia attinente questo delitto sia più ampia di quella attinente il delitto di lesioni personali: Cass. Sez. VI, ud. 7 febbraio 2005, dep. 3 maggio 2005, n. 16491, imp. Cagliano ed altro, est. Ippolito, in *Ced* 231452.

<sup>22</sup> ROMANO, *Commentario sistematico del codice penale*, vol. I, III ed., Milano, 2004, 313. In giurisprudenza: Cass. Sez. IV, ud. 15 novembre 2005, dep. 27 gennaio 2006, n. 3380, imp. Fedele, est. Bianchi, in *Cass. Pen.*, 2007, p. 2792, con commento di AMARA.

Secondo un approccio naturalistico<sup>23</sup> la condotta è attiva quando il medico pone in essere un fattore che innesca il processo causale che sfocia nell'evento lesivo o che accelera quel processo<sup>24</sup>. Un fattore iatrogeno, come dicono i medici. La condotta è invece omissiva quando il medico non pone in essere un fattore ostacolante il processo causale in atto e capace di produrre autonomamente, di per sé solo, l'evento lesivo, ad es., la mancata aggressione chirurgica di una massa tumorale. La prescrizione off label risulta intuitivamente attiva anche secondo questo criterio, perché è proprio la somministrazione del farmaco a rivelarsi poi dannosa.

Per l'accertamento del rapporto causale fra condotta ed evento è affermazione ormai condivisa quella secondo la quale ci si deve servire del giudizio controfattuale in ipotesi sia di condotta attiva che omissiva. Tuttavia in ipotesi di condotta omissiva l'accertamento risulta, almeno di regola, più problematico, non fosse altro perché è più facile ragionare di qualcosa che è successo, anziché di un qualcosa che non è successo e che quindi è solamente immaginato come reale. È più semplice stabilire che la morte per shock emorragico del paziente è dovuta all'imprudente recisione intraoperatoria dei vasi, che non stabilire che cosa sarebbe successo se la massa tumorale fosse stata chirurgicamente aggredita e fosse stato praticato il trattamento chemioterapico. Davvero il paziente sarebbe stato salvato dalla morte per neoplasia maligna?

Peraltro, anche se più semplice, l'accertamento del nesso causale nell'ipotesi di condotta attiva presenta una sua difficoltà, talvolta misconosciuta: il confronto fra la condotta che si suppone causale, quale ad es. la somministrazione di un farmaco off label e gli altri fattori, che si affacciano e che sono anch'essi potenzialmente idonei a produrre l'evento, ad es., una malattia silente, i cui sintomi allarmanti si possono essere manifestati quando ormai era troppo tardi<sup>25</sup>.

<sup>23</sup> VIGANÒ, *Problemi vecchi e nuovi in tema di responsabilità penale per medical malpractice*, in *Corr. merito*, 2006, 962. Nella dottrina tedesca, con specifico riguardo all'attività medica, valuta i due approcci ULSENHEIMER, *Arztstrafrecht in der Praxis*, III ed., Heidelberg, 2003, 54. Cass. Sez. IV, ud. 6 novembre 2007, dep. 10 gennaio 2008, n. 849, imp. Brignoli, est. Brusco, [inedita] valuta la somministrazione in iperdosaggio di un antidepressivo sia sotto l'angolo visuale normativo che sotto quello naturalistico, per giungere alla conclusione che si tratta comunque di una condotta attiva, in quanto si viola un comando e si inserisce un fattore di rischio, poi concretizzatosi, nel quadro clinico.

<sup>24</sup> Un limpido esempio di fattore accelerante è offerto da Cass. Sez. IV, imp. Pastorelli, est. Piccialli, ud. 22 gennaio 2007, dep. 5 aprile 2007, n. 14130 [inedita]. Si tratta di un caso di una paziente persa per arresto cardiocircolatorio da scompenso diabetico, nel quale il medico ridusse il trattamento insulinico.

<sup>25</sup> Nella condotta omissiva invece un problema di processi causali alternativi non si pone,

La condotta che si suppone causale e che viene addebitata all'imputato, deve risultare vincente nello scontro diretto con l'altro o gli altri fattori alternativi. E risulta vincente quando gli altri fattori possono essere esclusi al di là di ogni ragionevole dubbio ex art. 533 c.p.<sup>26</sup> È quanto è avvenuto nel caso delle modelle, con la cui sentenza si è cercato di delineare con una certa precisione il criterio per procedere al confronto fra fattori causali alternativi. Si è detto infatti che un'ipotesi solo astrattamente possibile non toglie rilievo ad una concretamente probabile e che quindi la prospettazione di un'ipotesi causale alternativa attinga ad elementi di concreta probabilità. Nel caso di specie sono state poste a confronto due ipotesi causali: l'uso off label del cocktail di farmaci e quella difensiva di un'alterazione chimica originaria dei farmaci. La seconda ipotesi è stata ritenuta solo possibilmente astratta, atteso l'estrema rarità, che poi si sarebbe dovuta manifestare per due volte nello stesso caso, essendo due le pazienti trattate<sup>27</sup>.

L'accertamento del rapporto di causalità, ex art. 40 c.p., si conclude quindi positivamente quando non vi è dubbio ragionevole circa l'operatività di processi causali alternativi.

Altro accertamento, che può essere tenuto separato, è quello relativo a che cosa sarebbe successo se il paziente fosse stato trattato in label, anziché off label, cioè l'accertamento relativo al c.d. comportamento alternativo lecito, inquadrabile questa volta nell'art. 43 alinea III c.p. Lo sdoppiamento di questi due accertamenti è possibile: in un primo momento ci si chiede, ex art. 40 c.p., che cosa sarebbe avvenuto in assenza della somministrazione del farma-

perché, quando si discute dell'efficacia impeditiva della condotta doverosa omessa, si deve essere già accertato il processo causale che ha prodotto l'evento. Sul punto: MASERA, *Il modello causale delle Sezioni Unite e la causalità omissiva*, in *Dir. pen. proc.*, 2006, 493.

<sup>26</sup> Sul principio dell'oltre ogni ragionevole dubbio, elaborato proprio in materia di causalità e recepito appunto nell'art. 533 c.p.p., è stato di recente affermato in giurisprudenza che con la novella si è inteso ribadire un principio immanente nel nostro ordinamento, sicché non si è in presenza di un diverso e più rigoroso criterio di valutazione della prova rispetto a quello precedentemente adottato dal codice di rito. Così Cass. Sez. IV, ud. 15 febbraio 2007, dep. 9 marzo 2007, n. 10136, imp. Gastel, est. Novarese [inedita], relativa ad un caso di trombosi venosa profonda non diagnosticata e rivelatasi poi letale.

<sup>27</sup> Un ragionamento analogo è stato seguito da Cass. Sez. IV, ud. 28 maggio 2003, dep. 16 settembre 2003, n. 35603, imp. Palladino, est. Brusco, in Guida al dir., 11 ottobre 2003, 61, relativa alla somministrazione di alcuni farmaci, fra i quali la jodiocaseina, a scopo dimagrante, alla quale somministrazione era seguito un ipertiroidismo, iatrogeno, a sua volta inducente uno scompenso cardiaco mortale. L'ipotesi alternativa, affacciata difensivamente ed esclusa in sentenza, era quella di una pregressa tiroidite subacuta silente. E ancora più di recente dello stesso estensore v. la sentenza Brignoli citata alla nota 22.

co, indipendentemente dalla colposità o meno della condotta, e successivamente ci si chiede, ex art. 43 alinea III c.p., se il rispetto della regola cautelare di non somministrare off label sarebbe valso ad evitare l'evento. Può accadere che sia positivo il primo accertamento: effettivamente l'evento è dovuto alla somministrazione del farmaco. Mentre può essere negativo il secondo accertamento: l'evento si sarebbe verificato ugualmente anche con un trattamento in label. E lo sdoppiamento è possibile perché ci si trova dinnanzi ad un'ipotesi di condotta attiva<sup>28</sup>, come avviene in genere per qualunque somministrazione farmacologica.

Tale duplicità di accertamenti non viene operata nel caso delle modelle, nel quale la sentenza si concentra soprattutto sull'esclusione di ipotesi causali alternative. D'altra parte appare alquanto fuori discussione che se non si fosse somministrato off label non si avrebbero avuti quegli effetti lesivi.

Inoltre ci si può chiedere se effettivamente sia necessario tenere distinti gli accertamenti, spogliando in sostanza la condotta di connotati di colposità, ex art. 40 c.p. e vestendola invece di quei connotati, ex art. 43 alinea III c.p. Anziché chiedersi da subito e in una sola domanda se l'evento sarebbe ugualmente accaduto in assenza della condotta colposa. Tenere separati gli accertamenti ha un senso se per ognuno di essi si utilizza un diverso criterio: certezza il primo, probabilità il secondo. Ma questa diversità non appare auspicabile, perché si viene a creare una manifesta disparità di trattamento con l'ipotesi omissiva<sup>29</sup>, nella quale, non potendo sdoppiare gli accertamenti, ci si serve di criteri di certezza imposti dall'attuale assetto giurisprudenziale della materia della causalità. E l'esperienza insegna che nei processi per reato colposo di evento, la domanda cruciale è proprio quella relativa al che cosa sarebbe successo se la regola cautelare fosse stata rispettata. Quella domanda quindi alla quale sarebbe sufficiente rispondere in termini probabilistici in ipotesi di condotta attiva e in termini di certezza in ipotesi di condotta omissiva.

<sup>28</sup> In ipotesi di condotta omissiva invece lo sdoppiamento non è possibile. Per chiedersi che cosa sarebbe successo in assenza dell'omissione, occorre ipotizzare la presenza dell'azione doverosa, cioè di quell'azione imposta dalla regola cautelare. In sostanza occorre chiedersi se l'evento si sarebbe verificato, qualora la regola cautelare fosse stata rispettata, cioè quel nesso che è richiesto anche dall'art. 43 alinea III c.p. (il c.d. comportamento alternativo lecito). Chiedersi che cosa sarebbe successo in assenza dell'omissione è esattamente la stessa cosa che chiedersi che cosa sarebbe successo se la regola cautelare fosse stata rispettata. Quindi: il giudizio di causalità della condotta (art. 40 c.p.) coincide per intero, si sovrappone perfettamente a quello di causalità della colpa (art. 43 alinea III c.p.).

<sup>29</sup> ANGIONI, *Note sull'imputazione dell'evento colposo con particolare riferimento all'attività medica*, in *Studi in onore di Marinucci*, 2006, 1289.

Nel diritto penale della medicina, se si eccettua un non recente precedente<sup>30</sup>, gli accertamenti in questione di regola vengono in giurisprudenza tenuti uniti e sovrapposti sia nelle ipotesi attive che omissive. Mentre di recente sono stati separati nel diritto penale della circolazione stradale<sup>31</sup>.

### 6. *Natura cautelare o economica delle recenti disposizioni*

Il fenomeno delle prescrizioni off label è diventato talmente massiccio che sul punto è intervenuta la legge finanziaria del 2007 (l. n. 296 del 27.12.06). L'art. 1 co. 796 lett. z di questa legge, vieta le prescrizioni off label, a carico del servizio sanitario, in forma diffusa e sistematica e prevede che le regioni emanino la disciplina di dettaglio. Alcune regioni hanno provveduto. La regione Toscana, ad es., con la delibera n. 148 del 26 feb. 07, ha imposto al medico, in caso di prescrizione off label, l'indicazione nella ricetta di un'apposita menzione "assenza di farmaci autorizzati o farmaco utilizzato al di fuori dell'autorizzazione all'immissione in commercio" e della malattia per la quale la prescrizione avviene. Copia di queste ricette deve pervenire ad una commissione terapeutica, che mensilmente, sulla base della letteratura medica, redige un elenco di farmaci che possono essere prescritti off label con oneri a carico del servizio sanitario e un elenco di farmaci per i quali invece gli oneri della prescrizione off label gravano sul medico prescrivente.

Ancora più rigida si presenta la disciplina posta dall'art. 2 co. 348 della legge finanziaria del 2008 (l. n. 244 del 24.12.07), che pone espressamente il divieto di prescrivere off label se non sono disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazione clinica di fase seconda, quando cioè non vi sono più ormai dubbi sugli effetti propri e collaterali del farmaco interessato.

Interessa qui chiedersi quale sia la natura di queste disposizioni, al fine di considerare che cosa rischia penalmente il medico che prescrive off label violando dette disposizioni. In termini ancora più pratici, che cosa rischia il medico che prescrive off label su ricetta rossa (quella a carico del servizio sanitario), anziché su ricetta bianca (quella a carico del paziente)? Rischia una sanzione economica, cioè che i costi della prescrizione siano richiesti a lui e rischia una sanzione disciplinare, secondo quanto prevede l'art. 3 commi IV e

<sup>30</sup> Cass. Sez. IV, ud. 27 settembre 93, dep. 16 novembre 93, n. 10437, imp. Rossello, est. Golia, in *Cass. pen.*, 1995, 291, con nota SIRACUSANO.

<sup>31</sup> Cass. Sez. IV, ud. 6 luglio 2007, dep. 12 ottobre 2007, n. 37606, imp. Rinaldi, est. Blaiotta, in *Ced* 237050.

V della legge Di Bella, richiamato da entrambe le citate leggi finanziarie. Ma sotto il profilo giuridico-penale parrebbe davvero non rischiare nulla, perché quelle disposizioni hanno un fine prettamente economico-finanziario: il fine di non far gravare sul bilancio pubblico sanitario certi costi. La prescrizione off label potrà avvenire su ricetta bianca, perché il principio di libertà terapeutica non è intaccato da quelle disposizioni. È un principio di rilievo costituzionale, che in quanto tale non può che sopportare solo limitazioni reperibili nella Costituzione.

Nessuno desidera che si leghino le mani al medico e che si privi il paziente di una speranza di guarigione.



## **Dalla libreria alla biblioteca, e ritorno**

