

# Responsabilità civile da usi off-label di farmaci: potenzialità e limiti, tra UE e USA

Citation for published version (APA):

Parziale, A. (2023). Responsabilità civile da usi off-label di farmaci: potenzialità e limiti, tra UE e USA. *Danno e Responsabilità*, 3, 273-279.

## Document status and date:

Published: 01/01/2023

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Document license:

Taverne

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

Usi non autorizzati di farmaci

# Responsabilità civile da usi *off-label* di farmaci: potenzialità e limiti, tra UE e USA

di Andrea Parziale (\*)

Le prescrizioni *off-label* di farmaci (cioè gli usi farmaceutici difformi dai termini delle autorizzazioni regolatorie e delle informazioni relative al prodotto) sono diffuse in numerosi ambiti dove mancano alternative terapeutiche autorizzate, compreso il trattamento dell'infezione da nuovo coronavirus. Tali prescrizioni espandono le opzioni di cura per i pazienti, ma, non essendo formalmente validati, possono esporre questi ultimi a rischi e incertezze sostanzialmente sperimentali. Il presente contributo fornisce una panoramica comparata di come i sistemi di responsabilità civile nell'UE e negli USA reagiscano ai danni provocati da usi *off-label* di farmaci, considerando la posizione non solo dei medici prescrittori, ma anche dei produttori e dei regolatori. Il paragrafo conclusivo delinea le potenzialità e limiti degli approcci giurisprudenziali così ricostruiti e individua ulteriori linee di ricerca. *Off-label prescriptions (i.e., pharmaceutical uses that diverge from the terms of the product regulatory authorization and information) uses are widespread in many areas where there is a lack of licensed therapeutic alternatives, including the treatment of new coronavirus infection. Such prescriptions expand the treatment options for patients; yet, since they are not formally validated, they can also expose them to substantially experimental risks and uncertainties. This article provides an overview of how the civil/tort liability systems in the EU and the USA deal with injuries caused by off-label uses of medicines, considering the position not only of prescribers, but also of manufacturers and regulators. The concluding paragraph outlines the potential and limits of the reconstructed judicial approaches and identifies further research avenues.*

## Introduzione

Il tema, ampiamente discusso in dottrina (1), del variabile atteggiarsi della responsabilità civile in contesti di incertezza scientifica è tornato alla ribalta nel dibattito scientifico sia nell'UE sia negli USA (2) nel corso dell'epidemia da Covid-19. Un'istanza specifica in cui il rapporto tra responsabilità e incertezza risulta particolarmente rilevante, anche nel quadro dell'emergenza pandemica, è rappresentata dalle

prescrizioni *off-label* ("fuori etichetta") di farmaci, ossia, in termini generali, quelle ipotesi in cui un prodotto farmaceutico viene impiegato in modo difforme dai termini della relativa autorizzazione alla commercializzazione e dalle informazioni relative al prodotto (3). Il presente contributo si propone di fornire una panoramica comparata di come gli ordinamenti europeo e statunitense rispondano alle peculiari criticità relative alla responsabilità civile

(\*) Il contributo è stato sottoposto, in forma anonima, a procedura di revisione a doppio cieco (*double blind*).

(1) M. Geistfeld, *Scientific Uncertainty and Causation in Tort Law*, in *Vanderbilt Law Review*, 2001, 54, 1011; R. Goldberg, *Causation and Risk in the Law of Torts: Scientific Evidence and Medicinal Product Liability*, Oxford, 1999; R. Montinaro, *Dubbio scientifico e responsabilità civile*, Milano, 2012; AA.VV., *Le traitement juridique et judiciaire de l'incertitude*, Paris, 2008.

(2) J.D. Winter - L. Camille - L. Fletcher - G. Margolis, *Vaccine-Related Liability: Past Approaches, Current Challenges, and Proposals for Encouraging Future Innovation and More Widespread*

*Vaccine Use*, in *Food and Drug Law Journal*, 2021, 76, 2, 270-317; F. Beccia et al, *COVID-19 Vaccination and Medical Liability: An International Perspective in 18 Countries*, in *Vaccines*, 2022, 10, 8, 1275, <https://doi.org/10.3390/vaccines10081275>.

(3) J.K. Aronson - R.E. Ferner, *Unlicensed and Off-Label Uses of Medicines: Definitions and Clarification of Terminology*, in *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2017, 83, 12, 2615-25, <https://doi.org/10.1111/bcp.13394>; E. Blanco-Reina et al., *Assessment of Off-Label Prescribing: Profile, Evidence and Evolution*, in *Farmacia Hospitalaria*, 2017, 41, 4, 458-69.

di medici, produttori e regolatori per danni derivanti da usi *off-label* di farmaci; per poi valutare potenzialità e limiti delle regole operazionali così individuate.

Le prescrizioni *off-label*, infatti, possono offrire notevoli benefici alla salute pubblica, fornendo ai pazienti un accesso rapido a trattamenti innovativi basati sulle più recenti evidenze scientifiche (4). Ciò è particolarmente utile laddove non siano disponibili alternative autorizzate valide, ad esempio in pediatria, oncologia, nell'ambito delle malattie rare e, più recentemente, in relazione alla pandemia da Covid-19 (5). Tuttavia, essendo generalmente sprovvisti di formale convalida scientifica, gli usi fuori etichetta possono comportare anche rischi significativi. Specialmente gli usi *off-label* più innovativi, infatti, possono esporre i pazienti a un grado di incertezza scientifica analogo a quello proprio di un contesto sperimentale e condurre a valutazioni errate del rapporto rischio-beneficio individuale da parte degli operatori sanitari (6). È a questa sorta di "zona grigia" tra ricerca e pratica medica che il presente contributo rivolge l'attenzione.

### Responsabilità medica

Con riferimento alla zona grigia sopra evidenziata, particolare rilievo assume il par. 37 della Dichiarazione di Helsinki (7), che tratta degli interventi "non provati": questi ultimi, in particolare, sono ritenuti giustificati se, in assenza di alternative validate efficaci, offrono la speranza di trattare il paziente, che deve essere pienamente informato sul trattamento ai fini della valida prestazione del consenso. Il par. 37 raccomanda, inoltre, un'attenta valutazione degli effetti dell'intervento sul paziente, che dovrebbero essere registrati e, se possibile, resi noti alla comunità scientifica. Questo schema è ricalcato, a grandi linee, dai quadri regolatori per gli usi *off-label* che sono finora progressivamente emersi in una serie di ordinamenti, in particolare in Francia e in Italia (8), nel

tentativo di far sì che vengano prescritti solo usi *off-label* genuinamente necessari e scientificamente fondati, prestando in ogni caso particolare attenzione agli effetti sui singoli pazienti interessati.

Se, tuttavia, un uso *off-label* finisce per rivelarsi dannoso, possono configurarsi forme di responsabilità civile in capo a una pluralità di attori, *in primis*, quella del medico prescrivente. Da questo angolo visuale, tanto nell'UE quanto negli USA, il fatto che un farmaco sia prescritto fuori etichetta e danneggi un determinato paziente non comporta necessariamente l'insorgere di una responsabilità professionale in capo al medico prescrivente. Ad esempio, è improbabile che dia luogo a responsabilità medica una prescrizione *off-label* considerata un trattamento standard per una condizione specifica (9). Più delicati sono, invece, i casi in cui la prescrizione *off-label* non rappresenti una terapia di riferimento per una determinata indicazione. Rispetto alla discrezionalità terapeutica dei professionisti sanitari, le corti generalmente valutano se la prescrizione soddisfi i principi generali della diligenza medica, indipendentemente se la prescrizione sia secondo o fuori etichetta (10). Tuttavia, gli usi *off-label* pongono dei problemi specifici rispetto a quelli *on-label*.

In primo luogo, mentre le prescrizioni secondo etichetta sono supportate da dati sperimentali raccolti nella fase pre-autorizzativa, in caso di prescrizione *off-label* il medico deve assicurarsi che l'uso non autorizzato abbia un razionale scientifico (e non offra, dunque, "false speranze"). Il livello di evidenza scientifica richiesto a tale scopo varia a seconda degli ordinamenti. A titolo esemplificativo, la giurisprudenza francese afferma che non comportano responsabilità professionale le prescrizioni, *on* o *off-label*, che trovano fondamento nelle *connaissances acquises ou validées* (11); laddove per conoscenza "validata" si intende una conoscenza medica formalmente stabilita, mentre la conoscenza "acquisita" può includere

(4) Commissione europea *et al.*, *Study on Off-Label Use of Medicinal Products in the European Union: Report*, Bruxelles, 2019, 74, <https://doi.org/10.2875/464022>.

(5) La pandemia ha, infatti, portato a una nuova ondata globale di usi non autorizzati, con una crescente attenzione delle autorità sanitarie (J.E. deSante-Bertkau *et al.*, *Off-Label Prescription of COVID-19 Vaccines in Children: Clinical, Ethical, and Legal Issues*, in *Pediatrics*, 2022, 149 (2): e2021054578.10.1542/peds.2021-054578).

(6) T.M. van der Zanden *et al.*, *Benefit-Risk Assessment of Off-Label Drug Use in Children: The Bravo Framework*, in *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2021, 110, 4, 952-65, <https://doi.org/10.1002/cpt.2336>.

(7) World Medical Association, *World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research*

*involving human subjects*, in *JAMA*, 2013 Nov 27;310(20):2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.

(8) B. Guidi *et al.*, *Regulating pediatric off-label uses of medicines in the EU and USA: challenges and potential solutions: Comparative regulation framework of off label prescriptions in pediatrics: a review*, in *Int J Clin Pharm.*, 2022, 44, 1, 264-269, doi:10.1007/s11096-021-01303-5.

(9) K. Watson - R. Kottenhagen, *Patients' Rights, Medical Error and Harmonisation of Compensation Mechanisms in Europe*, in *European Journal of Health Law*, 2018, 25, 1, 1-23, <https://doi.org/10.1163/15718093-12460348>.

(10) B.A. Koch (a cura di), *Medical Liability in Europe: A Comparison of Selected Jurisdictions*, Berlino, 2011, 611-92.

(11) Cassation 1ère civile, 18 settembre 2008, 07-15.427, JURITEXT000019512828; Cassation 1ère civile, 11 dicembre 2008, 08-10.255, JURITEXT000019923309.

dati non convalidati, ad esempio se la prescrizione è riconosciuta da linee guida ufficiali e sia considerata favorevolmente nella letteratura medica (12). Più specifici sono altri ordinamenti, tra cui l'Italia, dove è richiesto che una prescrizione *off-label* sia basata su pubblicazioni scientifiche riconosciute a livello internazionale e risultati positivi di studi completati di fase II (13). Negli USA, per quanto riguarda specificamente gli usi *off-label*, le corti richiedono che i medici siano "ben informati" sul farmaco oggetto di questo tipo di prescrizioni (14).

In secondo luogo, mentre, nel caso degli usi *on-label*, la valutazione generale del rapporto tra benefici e rischi da parte di un'autorità regolatoria può assistere il medico nell'esercizio della propria libertà terapeutica nel caso singolo, un simile ausilio manca nel caso di prescrizione *off-label*. Per questo, un uso *off-label* dovrebbe venir preso in considerazione solo se non siano disponibili alternative autorizzate utili e, se questo è il caso, è necessario monitorare con particolare attenzione gli effetti del trattamento fuori etichetta sul paziente (15).

In terzo luogo, come noto, per ogni tipo di prescrizione, il medico deve acquisire il consenso del paziente, che deve essere informato sulla natura, gli effetti e le alternative al trattamento. Nel caso degli usi *off-label*, si pone il problema peculiare della necessità o meno, per il professionista sanitario, di informare il paziente specificamente dello *status* fuori etichetta del trattamento proposto. La maggior parte degli Stati membri dell'UE (16) e le giurisdizioni statali

USA (17) propendono per una risposta negativa al quesito, sull'assunto (maggiormente esplicitato nella giurisprudenza nordamericana) che si tratta di un'informazione di carattere commerciale e amministrativo che, di per sé, nulla aggiunge al profilo di sicurezza del trattamento. D'altra parte, le corti statunitensi riconoscono che la mancanza dell'approvazione della FDA può segnalare che gli effetti sono incerti e, dunque, il prescrittore dovrebbe rivelare questo aspetto al paziente (18).

Un ultimo profilo di particolare interesse è quello del nesso di causalità tra prescrizione *off-label* e danno. Se anche gli usi *on-label* possono presentare elementi di incertezza scientifica, con conseguenti problemi, in caso di contenzioso sul danno alla persona, in ordine all'adempimento dell'onere probatorio circa l'elemento eziologico della fattispecie, tale questione si pone *a fortiori* in relazione agli usi *off-label*, non essendo questi formalmente validati. In questo quadro, la tendenza giurisprudenziale è di facilitare variamente la dimostrazione del nesso causale, allontanandosi dai test causali tradizionali, che richiedono certezza scientifica o tassi di probabilità formalmente stabiliti, e adottando approcci più flessibili, basati su meccanismi presuntivi. Questi si basano, a loro volta, sul confronto critico delle conoscenze scientifiche disponibili, sebbene i criteri valutativi non siano sempre esplicitati con chiarezza, nonché sull'indagine circa l'esistenza, nei casi individuali considerati, di fattori causali alternativi (19). Parzialmente più formalizzato è il *modus operandi*

(12) J.M. Debarre, *Prescription des médicaments hors autorisation de mise sur le marché (AMM): fondements, nécessité limites, et responsabilités*, Paris, 2016, 95-121.

(13) Art. 2, comma 348, L. n. 244/2007.

(14) Fonti di informazioni appropriate, secondo la giurisprudenza, comprendono discussioni con colleghi, programmi educativi, casi studio su riviste scientifiche e rapporti clinici da altri Paesi (*Richardson v Miller*, 44 S.W.3d 15 (Tenn. App. 2000). Cfr. anche J. Riley - P.A. Basilius, *Physicians' Liability for Off-Label Prescriptions*, in *Nephrology News & Issues*, 2007, 21, 43-47.

(15) Cass. Civ. 13 marzo 2008, n. 17499, in *Foro it.*, 2008, 7-8, II, 376. Questo caso riguardava un medico che aveva prescritto un medicinale autorizzato per il cancro alla prostata ad una giovane donna affetta da irsutismo. Il medico è stato considerato colpevole a causa della mancanza di dati scientifici che mostrassero questi risultati attesi più efficaci.

(16) B. Guidi *et al.*, *Regulating pediatric off-label uses of medicines in the EU and USA*, *op. cit.* 265. Un'eccezione significativa è offerta dalla Francia, dove i medici sono tenuti a informare i pazienti che una prescrizione non è coperta dall'AIC del prodotto (Art. L.5121-12-1-2, *Code de la santé publique*).

(17) W.A. Meadows - B.D. Hollowell, *Off-Label/Drug Use: An FDA Regulatory Term, not a Negative Implication of Its Medical Use*, in *International Journal of Impotence Research*, 2008, 20, 2, 135-44, <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3901619>.

(18) L. Noah, *Informed Consent and the Elusive Dichotomy Between Standard and Experimental Therapy*, in *American*

*Journal of Law & Medicine*, 2002, 28, 361-408, <https://doi.org/10.2139/ssrn.326580>. Naturalmente, questo non si applica agli usi *off-label* ampiamente accettati nella comunità medica (*ibid.*).

(19) La giurisprudenza francese *Mediator* ben esemplifica questo approccio all'incertezza causale, riscontrando delle evidenze sufficienti a individuare un nesso causale, a livello generale, tra uso del prodotto e danno; ritenendo poi che, nel caso specifico, si potessero stabilire delle presunzioni di causalità gravi, precise e concordanti alla luce del tempo trascorso tra l'uso del prodotto e il danno e l'assenza di cause alternative che potessero spiegare il verificarsi della lesione al paziente (*Cassation 1ère civile*, 22 maggio 2008, no. 05-20.317, JURITEXT000018868809; *Cassation 1ère civile*, Judgment of 22 maggio 2008, 06-10.967 JURITEXT000018868823). Cfr., altresì, P. Jourdain, *Le Mediator devant la Cour de cassation appréciation des conditions relatives à la causalité et à la défectuosité du médicament*, in *Revue Trimestrielle Droit Civil*, 2016, 386. In un caso parzialmente diverso, in cui la causalità generale era, invece, formalmente stabilita, la Corte di Cassazione ha stabilito un nesso di causalità tra l'uso *off-label* della flutamida e l'epatite mortale, nonostante un articolo scientifico dimostrasse che il farmaco in questione potesse causare l'epatite solo nell'1% dei pazienti. Questo perché il paziente non aveva assunto altri farmaci epatici potenzialmente dannosi (Cass. Civ. 13 marzo 2008, n. 17499, in *Foro it.*, 2008, 7-8, II, 376).



delle corti statunitensi, dove il test *Daubert* è stato applicato a più riprese per valutare l'ammissibilità delle *expert testimony* su temi di causalità scientifica. In termini di causalità generale, le corti tendono a sostenere l'ammissibilità della *expert testimony* basata su studi preesistenti, sottoposti a revisione paritaria e non correlati al contenzioso, come la base più persuasiva per concludere che le opinioni espresse nella stessa siano "derivate dal metodo scientifico". Altri metodi accettati a livello di causalità generale sono gli studi epidemiologici, gli studi tossicologici in vitro e in vivo, le analisi chimiche della sostanza e le segnalazioni di eventi avversi (20).

Con riguardo alla causalità specifica, l'approccio più comune è quello della c.d. "diagnosi differenziale" (*differential diagnosis*), in base alla quale un esperto, dapprima, determina tutte le cause scientificamente plausibili della lesione del paziente, per poi procedere all'eliminazione di quelle meno plausibili, fino a quando rimane la causa più probabile. Naturalmente, che una *expert testimony* soddisfi il test *Daubert* non significa che la causalità sia dimostrata, ma soltanto che essa potrà essere valutata dalla giuria, nel contraddittorio delle parti.

### Responsabilità del produttore

Le prescrizioni *off-label* pongono delle questioni peculiari anche a livello di responsabilità del produttore, sia nell'UE sia negli USA. In entrambi gli ordinamenti, infatti, che un prodotto farmaceutico sia prescritto fuori dai termini della relativa autorizzazione non è, di per sé, motivo sufficiente per escludere la

configurabilità di questo tipo di responsabilità. L'art. 6, Dir. 85/374/CEE del Consiglio del 25 luglio 1985 sul ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri in materia di responsabilità per prodotti difettosi (di seguito anche solo Direttiva) stabilisce che la difettosità del prodotto debba essere valutata tenendo conto di "tutte le circostanze", tra le quali viene esplicitamente menzionato "l'uso al quale il prodotto può ragionevolmente essere destinato". Sebbene l'esatto atteggiarsi di tale circostanza rispetto agli usi *off-label* possa formare oggetto di discussione, è ragionevole sostenere che un uso fuori etichetta diffuso nella pratica clinica e ormai noto al produttore integri un uso ragionevolmente prevedibile ai sensi della Direttiva (21). Ciò sembra trovare conferma nell'ampia giurisprudenza francese relativa al *Mediator* (principio attivo *benfluorex*) (22), in cui il carattere fuori etichetta delle prescrizioni, largamente diffuse nel mercato francese, non ha ostato all'applicazione della responsabilità ai sensi della Direttiva, con declaratorie di responsabilità tipicamente per mancata comunicazione dei rischi al pubblico, secondo lo schema, ampiamente noto nel settore farmaceutico, del difetto di informazione (23). Analogamente, negli USA, la maggior parte dei casi di responsabilità del prodotto per usi *off-label* si basa sulla teoria del *failure to warn* (24). In particolare, l'orientamento prevalente impone ai produttori, in quanto "esperti del settore", di avvertire dei rischi relativi a un uso *off-label* che siano noti o che dovrebbero essere noti, nella stessa misura in cui ciò è richiesto per gli usi *on-label* (25). Rispetto a tale

(20) Questi metodi hanno vari gradi di attendibilità scientifica, in ragione delle diverse categorie di dati e metodi distinti per la loro acquisizione. Nel caso *Nelson*, la Corte Suprema dell'Oklahoma ha ritenuto ammissibile ai sensi del test *Daubert* l'opinione scientifica di un esperto sul nesso tra uso *off-label* della vasopressina per shock settici e complicanze cardiovascolari (*Nelson v Enid Med. Assocs., Inc.*, 2016 OK 69, 376 P.3d 212, 232.).

(21) Si ritiene inoltre che questo valga *a fortiori* nell'ipotesi di un uso *off-label* che sia attivamente promosso dal produttore. Un ulteriore argomento a sostegno del riconoscimento della responsabilità civile del produttore per usi non autorizzati di farmaci proviene dalla riforma legislativa europea della farmacovigilanza introdotta nel 2010-2012 con la Dir. 2010/84 e il Reg. 1235/2010, che hanno esteso gli obblighi di sorveglianza post-commercializzazione di titolari AIC e regolatori a virtualmente ogni tipo di uso dei farmaci. Inoltre, la Proposta per una Direttiva del Parlamento Europeo e del Consiglio sulla responsabilità per prodotti difettosi (2022/0302 (COD)) menziona espressamente, tra le circostanze di cui tener conto ai fini della valutazione delle aspettative di sicurezza del pubblico, "the reasonably foreseeable use and misuse of the product" (art. 6, par. 1, lett. b).

(22) Quest'ultimo è un medicinale prodotto da *Servier*, autorizzato per il trattamento del diabete, ma ampiamente prescritto fuori etichetta come soppressore dell'appetito a numerosi pazienti in sovrappeso (A. Mullard, *Mediator Scandal Rocks French Medical Community*, in *The Lancet*, 2011, 377, 9769,

890-92, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60334-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60334-6); A. Legoux, *Indemnisation des accidents sériels de santé publique: l'exemple du Mediator*, in *Gazette du Palais*, 2016, 29, 12-15; F. Einbinder, *Mass Torts: Dispute Resolution in France and the United States—the Vioxx and Mediator Cases Compared*, in *Washington International Law Journal*, 2020, 29, 575-648.

(23) *Cassation 1ère civile*, 26 settembre 2018, 17-21.271, JURITEXT000037473935; *Cassation 1ère civile*, 20 settembre 2017, 16-19.643, JURITEXT000035612653; *Cassation 1ère civile*, 25 febbraio 2016, 15-11.257, JURITEXT000032120145. Tali decisioni hanno anche evidenziato un difetto di progettazione del prodotto, sull'assunto che i rischi emersi fossero così gravi da alterare il rapporto rischio-beneficio complessivo del prodotto.

(24) J.M. Beck, *Off-Label Use in the Twenty-First Century: Most Myths and Misconceptions Mitigated*, in *UIC John Marshall Law Review*, 2021, 54, 108; K.J. Stoffelmayr, *Products Liability and 'Off-Label' Uses of Prescription Drugs*, in *University of Chicago Law Review*, 1996, 63, 295.

(25) "Given the ubiquity of off-label use, most courts have declined to treat such use as form of unforeseeable misuse that cuts off the duty to warn" (K.J. Stoffelmayr, *Products Liability and 'Off-label' Uses*, cit., 299). "[A] manufacturer of a pharmaceutical has a duty to disclose to physicians and patients material facts about the risks of the drug, particularly it is engaged in off-label marketing" (J.M. Beck, *Off-Label Use in the Twenty-First Century*, cit., 108).

forma di responsabilità, il produttore può, tuttavia, ricorrere a due importanti strumenti di difesa. Il primo è la cosiddetta *preemption*, dal momento che un'impresa farmaceutica non può unilateralmente comunicare al pubblico i rischi relativi a un uso farmaceutico, essendo necessaria una disposizione in tal senso da parte della FDA. Tale eccezione è riconosciuta dalla corti statunitensi, anche in relazione al contenzioso *off-label* (26); con l'importante precisazione che essa opera solo in caso di "prove evidenti" che la FDA avrebbe rifiutato la modifica delle avvertenze relative al prodotto in questione (27). Un secondo strumento di difesa per i produttori è, poi, offerto dalla dottrina del "*learned intermediary*" (28), in base alla quale, non risponde a titolo di responsabilità da prodotto il produttore che abbia adeguatamente informato il medico prescrittore dei rischi relativi all'uso di un farmaco da prescrizione; sul presupposto che, per questa categoria di farmaci, il reale destinatario delle avvertenze del produttore non siano i pazienti, bensì i professionisti sanitari, in quanto necessari intermediari tra paziente e farmaco. Nel caso *Watts*, la Corte Suprema dell'Arizona ha affermato che l'uso *off-label* di farmaci da prescrizione rientri pienamente nell'ambito di applicazione di questa dottrina (29). Peraltro, avvertenze adeguate non escludono sempre la responsabilità del produttore. Quest'ultimo può, infatti, essere comunque ritenuto responsabile, se l'attore dimostra che il produttore ha effettuato una "promozione eccessiva" di un uso *off-label*, esagerandone i benefici e minimizzandone i rischi (30), e che, in assenza di una simile attività promozionale, il medico non avrebbe prescritto il medicinale fuori etichetta (31).

Questi ultimi rilevati conducono alla considerazione di un ulteriore elemento costitutivo della fattispecie di responsabilità del produttore, ossia il nesso causale. Sotto il profilo eziologico, il fatto che un prodotto sia prescritto da un medico per un uso non autorizzato

non interrompe necessariamente il nesso causale ai fini della responsabilità del produttore. In effetti, la giurisprudenza prevalente sulle due sponde dell'Atlantico non considera gli usi *off-label* di per sé imprevedibili o comunque idonei a interrompere il nesso causale (32). Un ulteriore profilo di analogia riguarda la prova del nesso causale in un contesto di incertezza scientifica. Al riguardo, la giurisprudenza francese sul *Mediator* fornisce delle interessanti indicazioni, ammettendo forme di prova per presunzioni ("gravi, precise e concordanti") dell'elemento eziologico della fattispecie, considerando l'idoneità causale della prescrizione a che in assenza di dati formalmente validati e sulla base di evidenze statistiche ed epidemiologiche e indagando sulla presenza o meno, nei casi individuali, di fattori eziologici alternativi. Con riguardo agli USA, si ripropongono le considerazioni svolte *supra* in relazione al ruolo del test *Daubert* nella valutazione dell'ammissibilità delle *expert testimony* sulla causalità scientifica generale e specifica (33). In questa sede, vale la pena evidenziare che la possibilità che evidenze scientifiche non conclusive siano ammesse al contraddittorio di fronte alla giuria mostra un'apertura di principio alla possibilità di stabilire un nesso di causa anche al di fuori dell'ambito dello scientificamente certo o, comunque, della probabilità formalmente stabilita e quantificata.

Un ultimo aspetto importante relativo alla responsabilità del produttore riguarda la gestione dei rischi ignoti. Nell'UE, questa ruota intorno all'esenzione per cosiddetto rischio da sviluppo, ai sensi dell'art. 7, lett. e), della Direttiva. Come noto, tale esenzione consente al produttore di sottrarsi alla responsabilità ai sensi della Direttiva se dimostra che, al momento dell'immissione del prodotto sul mercato, lo stato delle conoscenze tecnico-scientifiche non consentiva la scoperta del difetto. Negli USA, a questa esenzione è accostabile l'eccezione dello "stato

(26) *Buckman Co.*, 531 U.S. at 350; *Byrd v Janssen Pharms., Inc.*, 333 F. Supp. 3d 111, 118 (N.D.N.Y. 2018).

(27) *Wyeth v Levine*, 555 U.S. 555 (2009).

(28) R.B. Goetz - K.R. Growdon, *A Defense of the Learned Intermediary Doctrine*, in *Food and Drug Law Journal*, 2008, 63, 2, 421-38; P.R. Ferguson, *Liability for Pharmaceutical Products: A Critique of the 'Learned Intermediary' Rule*, in *Oxford Journal of Legal Studies*, 1992, 12, 1, 59-82; T. Hall, *Reimagining the Learned Intermediary Rule for the New Pharmaceutical Marketplace*, in *Seton Hall Law Review*, 2004, 35, 193-261.

(29) *Watts v Medicis Pharm. Corp.*, 365 P.3d, 944, 949 (Ariz. 2016).

(30) R.C. Ausness, *There's Danger Here, Cherie! Liability for the Promotion and Marketing of Drugs and Medical Devices for Off-Label Uses*, in *Brooklyn Law Review*, 2008, 73, 1295.

(31) Nonostante questo comporti un onere della prova alquanto gravoso per l'attore, un certo numero di casi ha avuto successo, conducendo a transazioni o verdetti con risarcimenti anche molto sostanziosi. Tra questi figurano, ad esempio, le azioni riguardanti la promozione degli usi *off-label* di *Neurontin*, originariamente approvato per il trattamento delle convulsioni nei pazienti epilettici adulti e promosso per usi *off-label* contro il mal di testa, ansia, depressione e altre malattie mentali in pazienti minori, e *Risperdal*, autorizzato per il trattamento della schizofrenia e del disturbo bipolare in pazienti adulti e prescritto *off-label* anche a adolescenti) (R.C. Ausness, *There's Danger Here, Cherie!*, cit., 1295).

(32) Espressamente in tal senso, *Richards v Upjohn Co.* 625 P.2d 1197 (N.M. App. 1980).

(33) Una panoramica piuttosto completa delle fonti di conoscenza scientifica rilevanti in tal senso è offerta in *In re Aripiprazole*, 299 F. Supp. 3d at 1306.

dell'arte" (34), che afferma che un produttore non dovrebbe essere responsabile per non aver avvertito di rischi che erano sconosciuti o non ragionevolmente noti. Le reazioni avverse agli usi *off-label* possono facilmente ricadere nell'ambito operativo di queste eccezioni, dato il livello di incertezza scientifica che tendenzialmente ne circonda gli effetti. Tuttavia, risultano di particolare interesse le conclusioni raggiunte dalla giurisprudenza francese sul *Mediator*, che ha adottato un'interpretazione restrittiva dell'esenzione per rischio da sviluppo. In particolare, la *Cour de Cassation* ha stabilito che il difetto del prodotto poteva, in effetti, essere scoperto, "per analogia", sin dal 1997, quando erano già stati rivelati gli effetti nocivi di medicinali con composizione chimica e azione metabolica simili (35).

### Responsabilità del regolatore

Anche le autorità di regolamentazione hanno espliciti doveri di farmacovigilanza, il cui mancato rispetto può comportare danni risarcibili in capo ai pazienti. In Europa, la responsabilità civile dei regolatori farmaceutici, in quanto enti di affiliazione statale, segue i principi della responsabilità dello Stato, che a sua volta trova tendenzialmente la sua collocazione nel quadro della responsabilità soggettiva (36). Un approccio estensivo rispetto responsabilità civile delle autorità sanitarie è adottato dalla giurisprudenza di alcuni Stati membri dell'UE, particolarmente Francia e Italia, dove le autorità di regolamentazione sanitaria sono state ritenute responsabili per negligenza in diverse occasioni per non aver rispettato i loro (più o meno precisamente definiti) obblighi di monitoraggio (37).

Con specifico riguardo alla sorveglianza degli usi *off-label*, il contenzioso francese sul *Mediator* si rivela, nuovamente, di particolare interesse. I tribunali amministrativi francesi hanno, infatti, ripetutamente ritenuto lo Stato francese responsabile dei

danni causati dall'uso *off-label* di *Mediator*. In particolare, il *Conseil d'État* ha dichiarato la responsabilità per colpa dell'autorità francese di regolamentazione farmaceutica per non aver adempiuto ai suoi obblighi di farmacovigilanza dopo il 1999, quando erano stati pubblicati studi che evidenziavano la correlazione tra l'uso farmaceutico *de quo* e un maggior rischio cardiaco (38). A fronte di queste evidenze, peraltro discusse all'interno dell'autorità stessa nel 1999, il pubblico ne era stato informato solo nel 2009. Nonostante le sue potenzialità, resta ancora da vedere se una simile fattispecie di responsabilità civile da negligente farmacovigilanza possa fare scuola in altri ordinamenti (39). In particolare, sembrano al momento particolarmente restii a riconoscere simili forme di responsabilità gli ordinamenti di *common law*, tra cui quello statunitense, dove le corti riconoscono alle agenzie regolatorie la *discretionary function exemption* (40).

### Osservazioni conclusive

Nonostante le innegabili differenze di approccio e di dettaglio che separano gli ordinamenti considerati, questi sembrano generalmente bene attrezzati a reagire alle ipotesi più eclatanti di danno da uso *off-label*, ossia i casi in cui un medico prescriva un uso *off-label* non necessario (perché è disponibile un'alternativa, validata e autorizzata, efficace), scientificamente infondato o senza un consenso informato validamente prestato dal paziente (ad esempio, perché quest'ultimo non è stato debitamente informato dei rischi e delle incertezze proprie del trattamento), o anche laddove, a fronte di reazioni sospette, il medico non interrompa tempestivamente il trattamento.

A una diversa conclusione sembra doversi, invece, giungere con riguardo agli usi *off-label* più insidiosi per la salute pubblica, ossia quelli che inizialmente appaiono benefici, diffondendosi ampiamente nella pratica clinica, per poi, a distanza di tempo, rivelarsi dannosi, se non letali.

(34) J.M. Beck, *Off-Label Use in the Twenty-First Century*, cit., 108. Per un'illustrazione particolarmente chiara della *ratio* dell'eccezione, v. *Meharg v I-Flow Corp.*, No. 1:08-CV-184-WTL-TAB, 2010 WL 711317, \*9 (S.D. Ind. Mar. 1, 2010).

(35) *Cassation 1ère civile*, 22 novembre 2017, 16-23.804 16-24.719, JURITEXT000036090492.

(36) D. Fairgrieve, *State Liability in Tort: A Comparative Law Study*, Oxford, 2003.

(37) Il riferimento è principalmente agli scandali del sangue infetto: Cass. Civ., SS.UU., 11 gennaio 2008, n. 576, in *Giustizia Civile*, 2009, 11, I, 2577; *Conseil d'État*, 9 aprile 1993, n. 138653, CETATEXT000007839300.

(38) *Conseil d'État*, 9 novembre 2016, n. 393108, CETATEXT000033387533. Cfr., altresì, J. Petit, *L'affaire du Mediator:*

*la responsabilité de l'État*, in *Revue française de droit administratif*, 2014, 6, 1193.

(39) Tra gli ordinamenti in cui la responsabilità delle istituzioni pubbliche è sottoposta a requisiti particolarmente restrittivi rientra anche quello eurounitario (v., ad esempio, Corte di Giustizia UE 29 settembre 1982, *Oleifici Mediterranei*, caso C-26/81, EU: C:1982:318, par. 16), sebbene la Commissione europea e l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) svolgano un ruolo sempre più importante nella regolazione farmaceutica.

(40) A. Pearl, *Assigning the Burden of Proof for the Discretionary Function Exception to the Federal Tort Claims Act: An Optimal Approach*, in *New York University Annual Survey of American Law*, 2018, 73, 2, 275-322.

Infatti, nella fase iniziale in cui un uso *off-label* si diffonde nella pratica clinica e i suoi rischi sono ancora ignoti (o comunque non ancora supportati da adeguate evidenze scientifiche), la configurabilità di forme di responsabilità soggettiva e del produttore è tendenzialmente da escludersi, rispettivamente, per la sostanziale estraneità delle prime ai rischi ignoti (stante il tradizionale nesso tra colpa e prevedibilità del rischio) e per le esenzioni per rischio da sviluppo o stato dell'arte che tendenzialmente si accompagnano alle seconde. Una volta che il rischio in questione sia divenuto noto e le evidenze scientifiche ad esso relative si siano sufficientemente consolidate, entrambe le menzionate forme di responsabilità possono, invece, trovare spazio (41). Ne discende che, se

l'approccio giurisprudenziale attualmente prevalente può incentivare gli operatori a seguire (e a reagire) all'evoluzione del quadro delle evidenze disponibili, esso non sembra idoneo a incentivare gli operatori a scoprire nuovi rischi. Se un simile incentivo potrebbe essere veicolato da forme di responsabilità civile per rischi ignoti (42), queste ultime, come bene ha evidenziato attenta dottrina giuseconomica (43), devono essere considerate con cautela, eventualmente contemplando alternative (o complementi) istituzionali alla responsabilità, per non pregiudicare la promozione dell'innovazione e la sostenibilità dei meccanismi assicurativi; una delicata opera di bilanciamento, dunque, che può formare oggetto di una promettente linea di ulteriore ricerca.

(41) Tuttavia, la persistente diffusione della prescrizione *off-label* nella pratica clinica, nonostante l'emersione di nuovi rischi, potrebbe rappresentare un ostacolo alla configurazione di una responsabilità professionale del medico. Ad esempio, nell'ambito del contenzioso francese sul *Mediator*, è stato rilevato come una buona parte dei medici prescriventi sia stato risparmiato da qualsivoglia conseguenza giuridica, poiché, al momento della prescrizione, l'uso del farmaco era comunque una pratica comunemente accettata nella comunità medica (Prescrire, *La quasi-totalité des prescripteurs de Mediator épargnés par les conséquences juridiques*, in *Revue Prescrire*, 2020, 40, 438, 304-5).

(42) La giurisprudenza statunitense non ha, finora, accolto le proposte dottrinali di imporre in capo alle imprese farmaceutiche, forme di responsabilità civile per non aver condotto ricerca aggiuntiva per scoprire nuovi rischi (R. Sila, *Incentivizing Pharmaceutical Testing in An Age of Off-Label Promotion*, in *New York University Law Review*, 2018, 93 941). Nell'ambito degli ordinamenti europei, potrebbe sortire effetti incentivanti analoghi l'abrogazione dell'eccezione per rischio da sviluppo prevista dalla disciplina eurounitaria in tema di responsabilità da prodotto difettoso; che, però, sostanzialmente persiste nella Proposta per una Direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio sulla responsabilità da

prodotti difettosi, 2022/0302 (COD), all'art. 10, par. 1, lett. e). Per quanto attiene l'ordinamento italiano, potrebbe prestarsi a una lettura in tal senso la disciplina in tema di responsabilità da esercizio di attività pericolosa *ex art. 2050 c.c.*, con la sua rigorosa prova liberatoria dell'aver adottato "tutte le misure idonee a evitare il danno". In effetti, le "misure idonee a evitare il danno" potrebbero ben comprendere anche ricerche aggiuntive per scoprire nuovi rischi. Va, tuttavia, ricordato che, con riferimento ai danni da farmaco, la giurisprudenza tende a ritenere la prova liberatoria di cui all'art. 2050 c.c. laddove l'impresa abbia osservato le sperimentazioni e i controlli previsti dalla legge e incluso il rischio di cui trattasi nel foglietto illustrativo (Cass. Civ. 7 marzo 2019, n. 6587, in *Resp. civ. prev.*, 2019, 5, 1584); esauendo così l'"obbligo di ricerca" alla fase pre-autorizzativa e obbligando l'impresa a aggiornare le informazioni relative al prodotto seguendo l'evoluzione delle evidenze scientifiche, ma non a condurre essa stessa ricerche ulteriori per scoprire nuovi rischi.

(43) M. Faure - L.T. Visscher - F. Weber, *Liability for unknown risks: A law and economics perspective*, in *Journal of European Tort Law*, 2016, 7, 2, 198-228, <https://doi.org/10.1515/jetl-2016-0010>.