

OPINIO JURIS

in Comparatione

Studies in Comparative and National Law

Vol. 1, n. 1/2020

Responsabilità civile da usi *off-label* di farmaci nell'UE:
una prospettiva precauzionale
Andrea Parziale

Responsabilità civile da usi *off-label* di farmaci nell'UE: una prospettiva precauzionale

Andrea Parziale*

ABSTRACT

Gli usi *off-label* di farmaci (cioè per indicazioni diverse da quelle autorizzate) ampliano le opzioni terapeutiche, ma possono esporre i pazienti a incertezze sostanzialmente sperimentali. Il contributo valuta in che misura la responsabilità civile e altre risposte istituzionali possano chiarificare una simile “zona grigia” tra ricerca e pratica medica. A tal fine, il contributo svolge un’analisi comparata della giurisprudenza e della legislazione di UE, Italia e Francia, ordinamenti dove gli usi *off-label* hanno indotto rilevanti innovazioni giuridiche. Tale analisi mostra che sono in atto delle tendenze dall’impatto potenzialmente positivo per l’ambito degli usi *off-label*, in particolare: (a) a livello giurisprudenziale, una reinterpretazione “precauzionale” delle regole di responsabilità; (b) a livello legislativo, la previsione di forme di ristoro *no-fault* per chi non può accedere al risarcimento e di meccanismi di ADR in ambito medico-sanitario. Tali tendenze contribuiscono a chiarire i doveri di medici, produttori e regolatori e a facilitare il ristoro dei danneggiati nell’ambito preso in esame.

KEYWORDS

Usi off-label – Regolazione farmaceutica – Responsabilità civile – No-fault – ADR

* PostDoc Researcher, Sant’Anna School of Advanced Studies (Pisa, Italy).

Table of contents

1. Introduzione
2. Gli usi *off-label* di farmaci
3. Gli usi *off-label* di farmaci tra sperimentazione e pratica clinica
4. La regolazione degli usi *off-label* di farmaci nell'UE
5. La responsabilità medico-sanitaria
6. La responsabilità del produttore
7. La responsabilità del regolatore
8. Il principio di precauzione
9. L'influenza implicita del principio di precauzione nella giurisprudenza
10. Il ruolo dei sistemi *no-fault*
11. Il ruolo dei meccanismi ADR
12. Osservazioni conclusive

1. Introduzione

In assenza di alternative terapeutiche testate e autorizzate, i medici possono, a certe condizioni, prescrivere farmaci per indicazioni o secondo modalità diverse da quelle riportate nelle rispettive autorizzazioni amministrative. Pur rappresentando un importante vettore di innovazione medico-scientifica, tali prescrizioni, cosiddette *off-label* o “fuori etichetta”, si collocano tuttavia in una “zona grigia” tra sperimentazione e pratica clinica, in quanto possono esporre i pazienti a incertezze analoghe a quelle proprie del contesto sperimentale, al di fuori delle garanzie previste per *clinical trial*.

L'ipotesi del presente contributo è che la responsabilità civile e altre risposte istituzionali (ad esempio, i meccanismi *no-fault*) possano contribuire a chiarificare i doveri dei principali attori coinvolti nella zona grigia degli usi *off-label* (medici, produttori e regolatori), fornendo ai danneggiati idonei mezzi di tutela. Al fine di verificare una simile ipotesi, il contributo analizza e confronta le regole di responsabilità e le alternative istituzionali previste da diversi sistemi giuridici, considerandone le implicazioni pratico-operative¹. In particolare, si procederà a comparare la giurisprudenza e la legislazione europea, italiana e francese, dato l'interesse mostrato da tali ordinamenti verso il fenomeno considerato.

¹ G. Comandé, *Risarcimento del danno alla persona e alternative istituzionali. Uno studio di diritto comparato*, Torino, 1999, pp. 120 ss.

Il presente contributo si struttura come segue. In primo luogo, si procede a una descrizione fattuale del fenomeno delle prescrizioni “fuori etichetta”, che si collocano all’intersezione tra ricerca e pratica clinica. Dopodiché, si analizza il quadro regolatorio di riferimento. Il contributo considera quindi il ruolo della responsabilità civile di medici, produttori e regolatori, attraverso un’analisi comparata della giurisprudenza europea, italiana e francese. Si fa poi riferimento al principio di precauzione per chiarire la portata delle decisioni analizzate. Infine, il contributo esamina il ruolo dei fondi *no-fault* e dei meccanismi di *Alternative Dispute Resolution* (ADR), a partire dagli esperimenti italo-francesi in materia. Le conclusioni riassumono i risultati dell’analisi e indicano ulteriori linee di ricerca.

2. Gli usi *off-label* di farmaci

Secondo la definizione adottata dalla Commissione in un suo recente studio sul fenomeno, è *off-label* l’uso intenzionale di un farmaco già autorizzato, non coperto dalla rispettiva autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) e dal riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP)². Una prescrizione *off-label* ricorre, dunque, non solo quando un medico somministra un medicinale per un’indicazione non autorizzata, ma anche quando la prescrizione avviene per l’indicazione autorizzata ma, ad esempio, con un dosaggio o per una popolazione diversa. In linea di principio, i medici sono liberi di prescrivere medicinali *off-label*. Ciò può rivelarsi necessario per curare i pazienti, in mancanza di alternative autorizzate, come accade di frequente nell’ambito delle malattie rare e dell’oncologia, nonché in pediatria, poiché i medicinali sono normalmente testati su e approvati per popolazioni di adulti³.

In alternativa, i professionisti sanitari possono scoprire che dei prodotti prescritti *off-label* offrono un’alternativa più efficace ed economica rispetto a medicinali già autorizzati, anche alla luce delle peculiari caratteristiche dei singoli pazienti⁴.

² Commissione europea, *Study on off-label use of medicinal products in the European Union*, Bruxelles, 2017, p. 13.

³ Id., p. 166; M. Di Paolo, B. Guidi, L. Nocco, *La prescrizione off-label: dentro o fuori la norma?*, in *Resp. Prev.*, 2010, pp. 2165 ss.; L. Cuzzolin, A. Zaccaron, V. Fanos, *Unlicensed and off label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature*, in *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 2003, XVII, pp. 125-131; A. Querci, *Responsabilità per danno da farmaci: quali i rimedi a tutela della salute?*, in *Danno e resp.*, 2012, pp. 353-369.

⁴ S.A. Shapiro, *Limiting Physician Freedom to Prescribe A Drug for Any Purpose: The Need for FDA Regulation*, in *Northwestern Un. L. Rev.*, 1978, 73, 5, p. 814.

3. Gli usi *off-label* di farmaci tra sperimentazione e pratica clinica

Per fini di salute pubblica⁵, prima di essere immesso in commercio, ogni farmaco deve essere testato e ricevere un'apposita autorizzazione sulla base dei dati sperimentali raccolti (art. 6, Regolamento 726/2004). Il controllo sugli effetti del farmaco prosegue anche dopo il momento autorizzativo con la cosiddetta farmacovigilanza⁶. Ciò posto, è opportuno consentire ai professionisti sanitari di discostarsi dalle autorizzazioni amministrative⁷. Infatti, i rischi e i benefici associati all'uso di un medicinale possono variare tra pazienti in modo significativo.

Tuttavia, gli usi farmaceutici non approvati possono prestarsi a un'errata analisi del rapporto rischio-beneficio, data la mancanza di dati conclusivi⁸. Gli usi *off-label* possono esporre i pazienti a incertezze analoghe a quelle proprie del contesto sperimentale, non essendo stati oggetto di sperimentazioni cliniche.

Una simile preoccupazione è espressa nel Rapporto Belmont (1978)⁹, un documento tuttora di riferimento nel dibattito sulla distinzione tra ricerca e pratica medica, redatto, su incarico del Congresso degli USA, da un'apposita Commissione nazionale per la protezione dei soggetti sperimentali. Secondo quest'ultima, le terapie innovative, compresi gli usi *off-label*, possono essere più rischiose di una ricerca ben progettata, in quanto non convalidate da studi clinici randomizzati. La Commissione espresse preoccupazione per la mancanza di un'adeguata sorveglianza su queste pratiche, raccomandando l'inclusione di innovazioni terapeutiche significative in progetti di ricerca formali¹⁰.

La Dichiarazione di Helsinki riflette un simile timore¹¹. Il paragrafo 37 della Dichiarazione prevede che, in mancanza di interventi efficaci e comprovati, il medico può utilizzarne uno non provato, se "offre la speranza di salvare la vita, ristabilire la salute o alleviare la sofferenza" del paziente. Il medico deve comunque consultare un esperto, ottenere il consenso informato del paziente, studiare la sicurezza e l'efficacia dell'intervento e pubblicare, se del caso, le informazioni ottenute.

⁵ N. Chowdury, *European Regulation of Medical Devices and Pharmaceuticals*, Berlino, 2014; S. Shorthose, *Guide to EU Pharmaceutical Regulatory Law*, Alphen aan den Rijn, 2014.

⁶ WHO, *Safety Monitoring of Medicinal Products: Guidelines for Setting Up and Running a Pharmacovigilance Centre*, Uppsala, 2000; M. Kaeding, J. Schmälder, C. Klika, *Pharmacovigilance in the European Union: Practical Implementation across Member States*, Springer, 2017, pp. 11-17.

⁷ S.K. Gupta, R.P. Nayak, *Off-label use of medicine: Perspective of physicians, patients, pharmaceutical companies and regulatory authorities*, in *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*, 2014, V, 2, pp. 88-92.

⁸ S.A. Shapiro, *Limiting Physician Freedom to Prescribe A Drug for Any Purpose: The Need for FDA Regulation*, cit., p. 815.

⁹ Department of Health, Education, and Welfare, *The Belmont Report. Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*, Washington, 1979, p. 3.

¹⁰ Id., p. 4.

¹¹ R.V. Carlson, K.M. Boyd, D.J. Webb, *The revision of the Declaration of Helsinki: past, present and future*, in *British J. Clin. Pharmacol.*, 2004, pp. 695-713. L'ultima versione è stata approvata a Fortaleza, in Brasile (2013).

Le terapie innovative non hanno invece uno statuto giuridico particolare nella regolazione europea delle sperimentazioni cliniche. Il Regolamento 536/2014 definisce gli studi clinici come qualsiasi indagine sugli effetti di un determinato medicinale sugli esseri umani (art. 2(1), Regolamento 536/2014). Pertanto, quando sono estranee a scopi conoscitivi, le prescrizioni *off-label*, pur esprimendo delle incertezze sperimentali, si sottraggono alle garanzie proprie dei *clinical trial*, come la revisione dei comitati etici¹². Tali usi descrivono dunque una “zona grigia” tra ricerca e pratica medica.

4. La regolazione degli usi *off-label* di farmaci nell'UE

La giurisprudenza europea afferma che il diritto dell'UE non vieta gli usi *off-label*, in quanto non esiste alcuna disposizione che la vieti¹³. Tuttavia, risulta rilevante anche per gli usi “fuori etichetta” l'articolo 5, Direttiva 2001/83/CE, esaminato approfonditamente dalla Corte di giustizia nel caso *Commissione c. Polonia*¹⁴. Tale disposizione consente infatti agli Stati membri “conformemente alla legislazione in vigore e per rispondere ad esigenze speciali, [di] escludere dal campo di applicazione della presente direttiva i medicinali forniti per rispondere ad un'ordinazione leale e non sollecitata, elaborati conformemente alle prescrizioni di un medico autorizzato e destinati ai suoi malati sotto la sua personale e diretta responsabilità”.

Nel 2012, inoltre, gli obblighi di farmacovigilanza imposti dalla regolazione farmaceutica europea sono stati estesi agli usi non conformi al contenuto dell'AIC e del RCP (Direttiva 2010/84/UE e Regolamento 1235/2010), ivi compresi, dunque, gli usi *off-label* di farmaci¹⁵. Entro questa cornice regolatoria, vi è un gruppo di Stati membri dell'UE che non ha adottato particolari strumenti di *policy*. In questi ordinamenti, gli usi *off-label* sono demandati all'autoregolazione dei professionisti sanitari¹⁶.

La maggior parte degli Stati membri, invece, ha predisposto degli strumenti di *policy* specifici¹⁷. Alcuni di questi, come Francia e Italia, regolano direttamente i requisiti delle prescrizioni *off-label*, nonché le modalità di fissazione del prezzo e di rimborso dei relativi prodotti farmaceutici.

¹² Tale principio, insieme a quelli del consenso informato e della proporzionalità tra rischi e benefici, è sancito da una serie di strumenti internazionali, quali la Dichiarazione di Helsinki e la Convenzione di Oviedo sui diritti umani e la biomedicina, nonché dalla regolazione euro-unitaria delle sperimentazioni cliniche.

¹³ Trib. primo grado, sentenza del 11 giugno 2015, causa T-452/14, par. 79.

¹⁴ Corte giust., sentenza del 29 marzo 2012, causa C-185/10.

¹⁵ M. Kaeding, J. Schmälter, C. Klika, *Pharmacovigilance in the European Union*, Springer, 2017, pp. 25 ss.; I.R. Edwards, *Off-Label Pharmacovigilance*, in *Drug Safety*, 2011, pp. 795-797.

¹⁶ Commissione europea, *Study on off-label use of medicinal products in the European Union*, cit., p. 60.

¹⁷ Id., p. 61.

La regolazione italiana degli usi *off-label* trova le proprie origini nel caso Di Bella, che riguardava un particolare *mix* di farmaci prescritti “fuori etichetta”, rivelatosi inefficace¹⁸. Ai sensi dell’art. 3, secondo comma, d.l. 23/1998, convertito in l. 94/1998:

In singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un 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’articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648 [cioè, ai fini del rimborso del farmaco, *NdR*], qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.

Successivamente, l’art. 2, comma 348, l. 244/2007 ha precisato che le prescrizioni *off-label* sono permesse solo in presenza di dati favorevoli di sperimentazione clinica di fase II per l’indicazione non autorizzata.

Il SSN rimborsa gli usi *off-label* secondo quanto previsto dalla l. 648/1996, una normativa giudicata conforme al diritto dell’UE dalla Corte di giustizia¹⁹.

In Francia, a seguito dello scandalo *Mediator*, dovuto alla negligente sorveglianza sugli effetti di un farmaco usato anche *off-label*, è stato introdotto, con l. 2011-2012, un sistema di monitoraggio di tali prescrizioni. In base a esso, i titolari di AIC devono informare l’agenzia nazionale del farmaco (*Autorité Nationale de Sécurité du Médicament*, ANSM) quando delle prescrizioni *off-label* di cui vengono a conoscenza. L’ANSM ha poi la facoltà di chiedere al titolare di AIC tutti i dati relativi tale uso e di pubblicare delle “raccomandazioni temporanee d’uso”. Il titolare di AIC deve, quindi, monitorare gli effetti della prescrizione e inviare all’ANSM i dati sulla sicurezza e l’efficacia.

5. La responsabilità medico-sanitaria

Le innovazioni giuridiche relative agli usi *off-label*, dunque, nascono spesso da gravi scandali sanitari. Tuttavia, lo studio della Commissione del 2017 ha rilevato come il monitoraggio degli usi *off-label* rappresenti tuttora un’evidente debolezza sistemica, data la mancanza di incentivi, per gli attori coinvolti, di implementare forme di controllo efficaci²⁰.

¹⁸ Comitato nazionale di bioetica, *Nota sulla sperimentazione e l’impiego di nuove terapie farmacologiche. Risposta al quesito posto dall’Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro in merito al “Caso Di Bella”*, Roma, 1998, p. 6.

¹⁹ Corte giust., sentenza del 21 novembre 2018, causa C-29/17.

²⁰ Commissione europea, *Study on off-label use of medicinal products in the European Union*, cit., pp. 63-64.

Com'è noto, le regole di responsabilità civile possono, a certe condizioni, veicolare incentivi alla prevenzione, fornendo una prima forma di regolazione dei rischi²¹. Il presente contributo esplora se e in che misura la responsabilità civile possa chiarificare la “zona grigia” degli usi *off-label*, incentivando medici, produttori e regolatori a adottare pratiche corrette.

La prima forma di responsabilità da considerare è, naturalmente, quella del medico che prescrive il farmaco *off-label*. Al riguardo, il principio fondamentale da cui partire è quello della libertà terapeutica del medico che è un dato acquisito non solo negli ordinamenti nazionali, ma anche a livello europeo. Infatti, la Corte di giustizia ha affermato che l'articolo 5, Direttiva 2001/83/CE presuppone che la scelta del trattamento più appropriato debba essere orientata da considerazioni terapeutiche, piuttosto che dal contenuto di atti amministrativi²².

Le attività prescrittive dei medici, tuttavia, sono sottoposte a forme di auto-regolazione deontologica anche a livello nazionale. Nel nostro paese, ad esempio, il codice di deontologia medica disciplina espressamente le prescrizioni *off-label*, permesse solo se la loro tollerabilità ed efficacia sono scientificamente accertate e i loro rischi sono proporzionali ai benefici attesi. In tal caso, il medico giustifica la prescrizione, acquisisce il consenso scritto e informato del paziente e valuta gli effetti della prescrizione nel tempo (art. 13, Codice di deontologia medica). Un modello diverso è fornito dalla deontologia francese: i medici sono liberi di formulare le prescrizioni che ritengono più appropriate nel caso singolo, che siano *on* o *off-label*, prendendo in considerazione i dati scientifici disponibili (art. 8, *Code de déontologie médicale*).

Le disposizioni deontologiche (e legali) in materia di *off-label* forniscono ai medici dei criteri generali di condotta, la cui violazione può fondare, accanto a una responsabilità disciplinare, anche una responsabilità civile a titolo di colpa. Quando non sono disponibili valide alternative *on-label*, il medico può valutare prescrizioni *off-label* alla luce dei dati (incompleti) disponibili, ottenendo naturalmente il consenso informato del paziente.

La giurisprudenza francese ha da tempo affrontato il rapporto tra diligenza medica, autorizzazioni amministrative e conoscenze scientifiche. La *Cour de Cassation* ritiene che un medico sia diligente quando prescrive ai pazienti, con il loro consenso informato, dei trattamenti conformi alle *connaissances médicales validées* o *acquises*²³. Un tale principio comporta due conseguenze fondamentali. La prima è che il test per valutare la diligenza del medico nella prescrizione e nell'ottenimento del consenso del paziente, non è rap-

²¹ G. Comandé, *La responsabilità civile per danno da prodotto difettoso...assunta con "precauzione"*, in *Danno e resp.*, 2013, pp. 107-112.

²² Corte giust., sentenza del 11 aprile 2013, causa C-535/11, par. 48.

²³ Cass. 1ère civ., 18 settembre 2008, n. 07-15.427; Cass. 1ère civ., 11 dicembre 2008, n. 08-10.255; J.-M. Debarre, *Prescription des médicaments hors autorisation de mise sur le marché (AMM): fondements, nécessité limites, et responsabilités*, Parigi, 2016, pp. 376-377

presentato dall'AIC o dal RCP del farmaco, ma dalle conoscenze medico-scientifiche.²⁴ La seconda è che, in mancanza di conoscenze convalidate, il medico diligente deve fare riferimento ai dati comunque *acquisiti* in un determinato momento storico.

La giurisprudenza di legittimità italiana si colloca sostanzialmente sulla stessa lunghezza d'onda, nell'affermare che il medico deve fare riferimento alle conoscenze acquisite²⁵. Ciò trova un pieno riscontro nella giurisprudenza penale in tema di usi *off-label*, secondo cui i medici che prescrivono farmaci “fuori etichetta” sono tenuti a considerare tutti i rischi prevedibili, cioè tutti i rischi noti, anche se sembrano eccezionali, comunicandoli chiaramente al paziente.²⁶

6. La responsabilità del produttore

Gli usi *off-label* di farmaci possono fondare anche una responsabilità civile dei produttori. Ciò trova una conferma nel fatto che la riforma del 2012 ha esteso gli obblighi di farmacovigilanza incombenti sul produttore e sui regolatori anche agli usi “fuori etichetta” di prodotti farmaceutici.

Un titolo di responsabilità civile che può essere invocato nei confronti dei produttori farmaceutici nell'UE è quello previsto dalla Direttiva 1985/374/CEE, relativa alla responsabilità civile da prodotto difettoso. Un prodotto, come noto, è difettoso quando non offre la sicurezza che ci si può legittimamente attendere, tenuto conto di “tutte le circostanze” (art. 6, Direttiva 1985/374/CEE). Tra queste si colloca “l'uso al quale il prodotto può essere ragionevolmente destinato”. Una prescrizione *off-label* è ragionevolmente prevedibile quando è nota al produttore, ad esempio tramite le segnalazioni dei medici o la letteratura scientifica.

Un'altra circostanza da considerare nel valutare il carattere difettoso di un prodotto è la “presentazione” dello stesso, che plasma direttamente le aspettative di sicurezza dei consumatori. Di conseguenza, un farmaco prescritto *off-label* è da considerarsi difettoso se tale prescrizione è ragionevolmente prevedibile e il relativo rischio non è indicato nel foglietto illustrativo (c.d. difetto di informazione)²⁷.

²⁴ La giurisprudenza francese ammette la responsabilità civile del medico da mancata prescrizione di un farmaco *off-label*, ormai accettata come pratica clinica standard (Cass. 1ère civ., 14 ottobre 2010, n. 09-68.471, *Bull.*, 2010, I, n. 201).

²⁵ Cass., sentenza del 13 ottobre 1972, n. 3044; Cass. pen., sentenza del 8 febbraio 2001, n. 2865, in *Diritto penale e processo*, 2002, p. 459; B. Guidi, L. Nocco, *The debate concerning the off-label prescriptions of drugs: a comparison between Italian and U.S. Law*, in *Opinio Juris in Comparatione*, 2011, I, 1, p. 4; M. Bilancetti, *La responsabilità penale e civile del medico*, Padova, 2006, pp. 737; A. FIORI, *Medicina legale della responsabilità medica*, Milano, 1999, p. 429 ss.

²⁶ Cass. pen., sentenza del 13 marzo 2008, n. 17499, in *Foro it.*, 2008, c. 376 ss.

²⁷ R. Goldberg, *Medicinal Product Liability and Regulation*, Oxford, 2013, p. 67.

Tuttavia, il problema centrale della responsabilità civile per danno farmaco in generale è quello causale²⁸. Il problema che si pone al riguardo è, essenzialmente, se e come instaurare un nesso causale tra difetto del prodotto e danno, quando lo stato attuale delle conoscenze scientifiche non consente di stabilire né escludere con certezza un simile rapporto causale²⁹. Tale questione risulta particolarmente problematica nell'ambito degli usi *off-label*, i cui effetti, non essendo pienamente testati, possono presentare un tasso elevato di incertezza scientifica.

Un primo filone giurisprudenziale applica, in sostanza, la regola della *res ipsa loquitur*³⁰, in base al quale, in ipotesi di incertezza scientifica, sussiste il nesso causale quando il danno si manifesta in un soggetto in precedenza sano dopo un breve lasso di tempo dall'utilizzo del prodotto e in assenza di fattori eziologici alternativi. Un simile test causale è emerso a più riprese nella giurisprudenza francese³¹ e italiana³² in materia di danno da vaccinazione ed è stato avallato dalla Corte di giustizia nel caso *Sanofi*³³. In tale occasione, la Corte di giustizia ha affermato che la breve distanza di tempo tra una vaccinazione contro l'epatite B e l'insorgenza dei sintomi della sclerosi multipla, unitamente alla mancanza di precedenti familiari, può essere ritenuta in grado di fondare una presunzione di nesso causale tra difetto del prodotto e danno ai sensi della Direttiva 1985/374/CEE.

Nel decidere sul caso, tuttavia, la *Cour de Cassation* ha rigettato l'approccio sposato dalla Corte di giustizia, affermando che i fatti allegati non sono idonei a fondare una presunzione chiara, precisa e concordante di nesso causale³⁴. Infatti, il danno subito dal paziente (la contrazione della sclerosi multipla) normalmente si sviluppa in un arco di tempo più lungo delle poche settimane trascorse tra la somministrazione del vaccino contro l'epatite B. Inoltre, nel 90% dei casi di sclerosi multipla, mancano dei precedenti familiari. L'approccio della corte di legittimità francese, che instaura un confronto dialettico con i dati scientifici disponibili, pur in un contesto di incertezza, è seguito anche da una parte della giurisprudenza italiana in tema di indennizzo per danno da vaccinazioni obbligatorie o raccomandate. In un caso, ad esempio, i giudici di merito hanno escluso la configurabilità del nesso causale tra vaccino e danno perché la letteratura scientifica citata a sostegno considerava la questione come una mera ipotesi teorica, di per sé inidonea a fondare una

²⁸ R. Goldberg, *Causation and Risk in the Law of Torts: Scientific Evidence and Medicinal Product Liability*, Oxford, 1999.

²⁹ M. Geistfeld, *Scientific Uncertainty and Causation in Tort Law*, in *Vanderbilt Law Review*, 2001, 54, p. 1011.

³⁰ R. Pucella, *Danno da vaccini, probabilità scientifica e prova per presunzioni*, in *Resp. Prev.*, 2017, p. 1796.

³¹ Trib. Nanterre, 4 settembre 2009, come citato in Corte giust., sentenza del 21 giugno 2017, causa C-621/15, par. 14.

³² Cass., sentenza del 1° febbraio 2017, n. 2684.

³³ Corte giust., sentenza del 21 giugno 2017, causa C-621/15, par. 14.

³⁴ Cass. 1ère civ., 18 ottobre 2017, n. 14-18.118.

qualsiasi conclusione circa la sussistenza della causalità sul piano scientifico e su quello giuridico³⁵.

Accanto alle difficoltà inerenti alla prova del nesso causale, un ulteriore ostacolo al risarcimento è rappresentato dall'eccezione del rischio da sviluppo (art. 7, lett. e, Direttiva 1985/374/CEE)³⁶. In base ad essa, come noto, il produttore non risponde dei danni causati dal prodotto difettoso se dimostra che "lo stato delle conoscenze scientifiche e tecniche al momento in cui ha messo in circolazione il prodotto non permetteva di scoprire l'esistenza del difetto"³⁷. Non è un caso che una delle rare applicazioni pratiche dell'eccezione in esame riguardi proprio un caso di danno da farmaco³⁸. In particolare, le prescrizioni *off-label* possono agevolmente ricadere nell'ambito di operatività del rischio da sviluppo, in quanto si diffondono nella pratica clinica solo dopo la messa in circolazione di un determinato prodotto farmaceutico.

A fronte di tali difficoltà, la giurisprudenza italiana tende a ricondurre la responsabilità del produttore farmaceutico alla responsabilità da attività pericolosa (art. 2050 c.c.). Come noto, in base a tale regola di responsabilità, l'esercente un'attività pericolosa risponde dei danni causati dalla stessa, salvo che non dimostri di aver fatto tutto il possibile per evitare il danno. L'art. 2050 c.c. richiede dunque al danneggiato di dimostrare la pericolosità dell'attività, piuttosto che la difettosità del prodotto, una nozione piuttosto sfuggente quando si tratta di farmaci. La produzione e la commercializzazione di farmaci rappresentano, secondo la giurisprudenza maggioritaria³⁹, delle attività pericolose, in quanto espressive di rischi più elevati del normale⁴⁰. Inoltre, risulta particolarmente gravoso per l'esercente provare di aver fatto "tutto il possibile" per prevenire il danno.

³⁵ Cass., sentenza del 25 luglio 2017, n. 18358, in *Foro it.*, 2017, I, c. 2597, confermata da Cass., sentenza del 23 ottobre 2017, n. 24959; Cass., sentenza del 24 ottobre 2017, n. 25119, in *Guida al diritto*, 2017, 46, p. 35.

³⁶ R. Goldberg, *Medicinal Product Liability and Regulation*, Oxford, 2013, p. 168.

³⁷ Corte giust., sentenza del 29 maggio 1997, causa C-300/95, par. 26.

³⁸ Cass., 28 luglio 2015, n. 15851, con nota di A. Parziale, *La responsabilità del produttore tra onere della prova e nesso causale – responsabilità (presunta?) da farmaco difettoso: onere della prova, valore degli accertamenti amministrativi e causa ignota del difetto*, in *Danno e resp.*, 2016, pp. 41-56.

³⁹ Trib. Napoli, sentenza del 9 ottobre 1986, in *Resp. prev.*, 1988, p. 407; App. Trieste, sentenza del 16 giugno, 1987, in *Resp. prev.*, 1988, c. 334; Trib. Roma, sentenza del 27 giugno 1987, in *Nuova giur. comm.*, 1988, I, p. 475; Trib. Milano, sentenza del 19 novembre 1987, in *Foro it.*, 1988, I, 144; App. Roma, sentenza del 17 ottobre 1990, in *Giur. it.*, 1991, I, p. 816; Cass., sentenza del 15 luglio 1987, n. 6241, in *Foro it.*, 1988, I, c. 144; Cass., sentenza del 27 luglio 1991, n. 8395, in *Giur. it.*, 1992, I, p. 1331; Cass., sentenza del 20 luglio 1993, n. 8069, in *Foro it.*, 1994, I, c. 445; in *Resp. prev.*, 1994, p. 61; Cass., sentenza del 1° febbraio 1995, n. 1138, in *Resp. prev.*, 1996, p. 164; Cass., sentenza del 27 gennaio 1997, n. 814, in *Corr. giur.*, 1997, p. 291; Trib. Milano, sentenza del 11 luglio 2014, n. 9235, in *Rass. dir. farmaceutico*, 2015, p. 40; Trib. Bergamo, sentenza del 23 novembre 2013, in *Rass. dir. farmaceutico*, 2014, p. 292; Trib. Roma, sentenza del 20 giugno 2002, in *Rass. dir. farmaceutico*, 2003, p. 305.

⁴⁰ Cass., sentenza del 23 giugno 1967, n. 1550, in *Resp. prev.*, 1967, p. 554; Cass., sentenza del 11 novembre 1987, n. 8304, in *Foro it.*, *Repertorio* 1987, voce «Resp.», n. 116; Cass., sentenza del 21 dicembre 1992, n. 13530, in *Resp. prev.*, 1993, p. 821; G. Gentile, *Responsabilità per l'esercizio di attività pericolose*, in *Resp. prev.*, 1950, p. 97; M. Comporti, *Esposizione al pericolo e responsabilità civile*, Napoli, 1965, p. 291; M. Franzoni, *Dei fatti illeciti*, in *Comm. Scialoja e Branca*, Bologna-Roma 1992, pp. 482 ss.; Trib. Bergamo, sentenza del 23 novembre 2013, in *Rass. dir. farmaceutico*, 2014, p. 292; Trib. Roma, sentenza del 20 giugno 2002, in *Rass. dir. farmaceutico*, 2003, p. 305.

7. La responsabilità del regolatore

Accanto ai titolari di AIC, anche i regolatori farmaceutici possono essere chiamati a rispondere civilmente dei danni derivanti da farmaci, anche quando sono usati *off-label*. Essi, infatti, sono titolari di obblighi di farmacovigilanza, che dal 2012 riguardano espressamente anche le prescrizioni “fuori etichetta”.

La giurisprudenza europea non si è ancora cimentata sul tema della responsabilità del regolatore farmaceutico. Nel caso *Schmitt*⁴¹, tuttavia, la Corte di giustizia si è pronunciata su una questione analoga, affermando che gli organi privati di notificazione hanno il dovere di proteggere gli utenti finali dei dispositivi medici e possono rispondere civilmente dei danni causati dal negligente inadempimento di tale dovere, in base alle legislazioni domestiche, nel rispetto dei principi di equivalenza ed efficacia⁴².

I principi stabiliti nel caso citato possono essere rilevanti anche in tema di responsabilità dei regolatori pubblici, titolari di un analogo dovere di proteggere i pazienti. Il tema della responsabilità del regolatore farmaceutico si intreccia inevitabilmente con quello della responsabilità dello Stato. Il modello prevalente in proposito è quello della responsabilità per colpa, e Italia e Francia non fanno eccezione. In relazione al noto scandalo del sangue infetto, la giurisprudenza italiana ha affermato la responsabilità per colpa del Ministro della Salute per omessa vigilanza⁴³. Il Ministero, infatti, aveva consigliato ai centri trasfusionali di utilizzare uno speciale trattamento idoneo a prevenire le infezioni da epatite e HIV solo nel 1985, nonostante queste fossero già identificabili fin dagli anni Settanta e Ottanta.

Uno scandalo simile scosse anche la Francia, contribuendo al progressivo ampliamento della sfera di operatività della responsabilità civile del regolatore. Infatti, nel caso *Stalinon* (1968), riguardante gli obblighi di farmacovigilanza del regolatore farmaceutico nazionale, il *Conseil d'État* aveva subordinato la configurabilità della responsabilità dello Stato alla commissione di una colpa grave (*faute lourde*), escludendola nel caso di specie⁴⁴. Un simile orientamento restrittivo è stato progressivamente abbandonato⁴⁵, al punto che, nel caso del *sang contaminé* (1993), la suprema corte amministrativa ha affermato che una “qualsi-

⁴¹ Corte giust., sentenza del 16 febbraio 2017, causa C-219/15.

⁴² Corte giust., sentenza del 16 febbraio 2017, causa C-219/15, par. 64(2).

⁴³ A. Mantelero, *Il ruolo dello stato nelle dinamiche della responsabilità civile da danno di massa*, Torino, 2013, pp. 98-99. Cass. s.u., sentenza del 11 gennaio 2008, n. 576, in *Giustizia Civile*, 2009, 11, I, p. 2577; Trib. Roma, sentenza del 27 novembre 1998, in *Giustizia civile*, 1999, I, p. 2851; App. Roma, sentenza del 23 ottobre 2000, in *Danno resp.*, 2001, p. 1067, con nota di U. Izzo, *La responsabilità dello stato per il contagio di emofilici e politrasfusi: oltre i limiti della responsabilità civile*; Trib. Roma, sentenza del 4 giugno 2001, in *Giur. rom.*, 2001, p. 301; App. Roma, sentenza del 12 gennaio 2004 n. 133; Trib. Roma, sentenza del 3 gennaio 2007, in *Guida al diritto*, 2007, n. 19, p. 57.

⁴⁴ Ch. Bonah, *L'affaire Stalinon et ses conséquences réglementaires, 1954-1959*, in *La revue du praticien*, 15 settembre 2007, pp. 1501 ss.

⁴⁵ J.-M. Debarre, *Prescription des médicaments hors autorisation de mise sur le marché (AMM) : fondements, nécessité limites, et responsabilités*, cit., p. 345.

asi colpa” (*toute faute*) può fondare la responsabilità civile dello Stato⁴⁶. Questo *revirement* ha poi trovato un riscontro diretto nel settore farmaceutico nel caso *Mediator*⁴⁷. Il medicinale eponimo, autorizzato per il trattamento del diabete, veniva spesso prescritto *off-label*, soprattutto a donne sane, come soppressore della sensazione di appetito. A partire dal 1999, si sono moltiplicati i casi in cui all’esposizione al *benfluorex*, il principio attivo del Mediator, si associava l’ipertensione arteriosa polmonare, con una significativa riduzione del rischio a seguito della cessazione dell’esposizione. Tuttavia, il regolatore farmaceutico francese ha informato i pazienti di tali rischi solo nel novembre 2009. La giurisprudenza francese, chiamata a pronunciarsi sul punto, ha affermato che la condotta del regolatore dopo il 1999 è da considerarsi colposa, in quanto le informazioni disponibili da allora avrebbero dovuto condurre le autorità competenti alla sospensione dell’AIC del *Mediator* e al suo ritiro dal mercato⁴⁸.

I regolatori farmaceutici nazionali non sono le sole istituzioni pubbliche a poter essere chiamate a rispondere dei pregiudizi causati da prescrizioni *off-label* dannose. Il sistema europeo di farmacovigilanza, infatti, trova il suo perno nella Commissione europea, che, nella sua veste di regolatore farmaceutico sovranazionale, si avvale delle competenze scientifiche dei comitati tecnici dell’Agenzia europea del farmaco (*European Medicines Agency*, EMA).

La responsabilità civile della Commissione trova il suo fondamento nell’art. 340(2) TFUE, che fa riferimento, a sua volta, ai “principi generali comuni” alle legislazioni degli Stati membri. In particolare, secondo la giurisprudenza consolidata⁴⁹, la condotta dell’istituzione danneggiante deve costituire una violazione del diritto dell’UE, l’attore deve aver subito un danno effettivo e deve sussistere un nesso di causalità tra il comportamento del regolatore e il pregiudizio sofferto. Il principale ostacolo al risarcimento è dato dal fatto che la responsabilità extracontrattuale di un’istituzione europea presuppone una violazione “sufficientemente flagrante” del diritto dell’UE. Ciò può essere difficile da dimostrare nel campo della regolazione farmaceutica, trattandosi di attività a elevato tasso di discrezionalità. Considerando gli sviluppi della giurisprudenza francese in materia, non è inopportuno chiedersi se sarà necessario uno scandalo sanitario di portata europea per indurre la Corte di giustizia a adottare un orientamento più estensivo in tema di responsabilità civile delle istituzioni dell’UE.

⁴⁶ Conseil d’État, 9 aprile 1993, n. 138653, in *recueil Lebon*.

⁴⁷ J. Petit, *L’affaire du Mediator: la responsabilité de l’État*, in *RFDA*, 2014, p. 1193

⁴⁸ Conseil d’État, 9 novembre 2016, n. 393108.

⁴⁹ Corte giust., sentenza del 29 settembre 1982, causa C-26/81, *Oleifici Mediterranei*, EU:C:1982:318, par. 16; Trib. primo grado, sentenza del 14 dicembre 2005, causa T-383/00, par. 95; Trib. primo grado, sentenza del 28 settembre 2016, causa T-309/10.

8. Il principio di precauzione

Le decisioni giurisprudenziali sopra analizzate, pur nella loro specificità, cercano tutte di sciogliere il nodo dell'incertezza scientifica, che è il problema centrale della responsabilità per danni da usi *off-label* di farmaci. La domanda sottesa alle pronunce esaminate è, in sostanza, cosa deve fare l'agente umano quando le conoscenze disponibili non consentono di stabilire né escludere con certezza un determinato rischio di danno. L'impressione che si ricava da una lettura superficiale di questi precedenti è che i giudici esigono una qualche considerazione dei dati scientifici disponibili, che varia caso per caso. Questa giurisprudenza risulta più chiara se analizzata con le lenti di un principio giuridico che ha rivoluzionato il rapporto dell'uomo con l'incertezza: il principio di precauzione⁵⁰.

L'obiettivo di tale principio è quello di rispondere a un rischio incerto di danno grave e irreparabile prima che un simile rischio diventi attuale, cioè scientificamente stabilito⁵¹. Secondo la Comunicazione della Commissione sul principio di precauzione (2000), "esso trova applicazione in tutti i casi in cui una preliminare valutazione scientifica obiettiva indica che vi sono ragionevoli motivi di temere che i possibili effetti nocivi sull'ambiente e sulla salute degli esseri umani, degli animali e delle piante possano essere incompatibili con l'elevato livello di protezione prescelto dalla Comunità"⁵². Ciò significa, in sostanza, che il principio trova applicazione solo se un determinato rischio risulta scientificamente plausibile, alla luce dei dati (incompleti) disponibili. L'intervento precauzionale deve essere proporzionato, non discriminatorio, avere un rapporto costi-benefici favorevole ed essere sottoposto a revisione alla luce dei nuovi dati scientifici via via disponibili.

Il principio di precauzione supera quindi la tradizionale logica preventiva, che considera esclusivamente i rischi "attuali", formalmente stabiliti⁵³. Esso introduce un nuovo livello nell'ambito delle azioni umane:⁵⁴ rischi un tempo ritenuti imponderabili devono essere ora governati dall'uomo.

⁵⁰ P. Craig, *EU Administrative Law*, Oxford, 2012, cap. 19; Id., *UK, EU, and Global Administrative Law. Foundations and Challenges*, Cambridge, 2015, p. 344; M. Boutonnet, *Le principe de précaution en droit de la responsabilité civile*, Parigi, 2005; U. Izzo, *La precauzione nella responsabilità civile: analisi di un concetto sul tema del danno da contagio per via trasfusionale*, Padova, 2004. B. Bertarini, *Tutela della salute, principio di precauzione e mercato del medicinale*, Torino, 2016, p. 132 ss.

⁵¹ Commissione europea, *Future Brief: The precautionary principle: decision-making under uncertainty*, Bruxelles, 2017, p. 13.

⁵² Commissione europea, *Comunicazione sul principio di precauzione*, 2 febbraio 2000,

⁵³ G. Comandé, *L'assicurazione e della responsabilità civile come strumenti e veicoli del principio di precauzione*, in Id. (a cura di), *Gli strumenti della precauzione*, Milano, 2006, p. 29; J.B. Wiener, *Whose Precaution After All? A Comment on the Comparison and Evolution of Risk Regulatory Systems*, in *Duke Jou. Compar. & Int. Law*, 2003, vol. 13, p. ss.; T. O'Riordan (a cura di), *Reinterpreting the Precautionary Principle*, Londra, 2001; O. Godard, *Trainité des nouveaux risques*, Parigi, 2002; F. De Leonardis, *Il principio di precauzione nell'amministrazione del rischio*, Milano, 2005.

⁵⁴ G. Comandé, *L'assicurazione e della responsabilità civile come strumenti e veicoli del principio di precauzione*, cit., p. 29 ss.

9. L'influenza implicita del principio di precauzione nella giurisprudenza

La giurisprudenza sopra analizzata, pur non nominandolo espressamente, fa ricorso al linguaggio e alla metodologia del principio di precauzione, allo scopo di adattare le regole di responsabilità a contesti di incertezza scientifica.

Tale operazione si riflette, *in primis*, in una rilettura precauzionalmente orientata della colpa. La nozione di negligenza, infatti, si correla a rischi prevedibili ed evitabili, il cui novero può espandersi, se si adotta una prospettiva precauzionale⁵⁵. Ciò trova una conferma nella tendenza della giurisprudenza francese e italiana a valutare la condotta dei medici non solo alla luce delle conoscenze formalmente convalidate, ma anche di quelle comunque “acquisite”. Un altro esempio a sostegno è offerto dalla giurisprudenza francese sul *Mediator*, che ha affermato la responsabilità dello Stato per non aver gestito dei rischi incerti ma divenuti plausibili con l'accumularsi dei dati disponibili.

Un secondo elemento su cui si riflette l'influenza implicita del principio di precauzione è la causalità, dove si confrontano due concezioni molto diverse dell'incertezza scientifica. La prima si affida, come visto sopra, alla regola della *res ipsa loquitur*, con cui una mera ipotesi causale diventa, di fatto, prova di sé stessa. Ciò contrasta non solo con una logica genuinamente precauzionale, ma anche con i canoni legali della prova presuntiva (una mera ipotesi non può fondare una presunzione grave, precisa e concordante) e con il principio di effettività (di fatto si trasferisce automaticamente l'onere della prova della causalità sul produttore, in violazione dell'art. 4, Direttiva 1985/374/CEE).

La seconda concezione, al contrario, valuta la plausibilità scientifica dell'ipotesi causale, pur alla luce di informazioni incomplete e non definitive. Tale secondo orientamento sembra più coerente con il principio di precauzione, promuovendo una “valutazione scientifica quanto più completa possibile”, offrendo ai danneggiati la possibilità di fondare una presunzione persuasiva del nesso di causa – senza, tuttavia, alterare surrettiziamente l'allocatione dell'onere della prova.

Anche una reinterpretazione precauzionale dell'eccezione del rischio da sviluppo può beneficiare i danneggiati. In base a tale rilettura, il produttore può rispondere anche per i rischi che, al momento dell'immissione in commercio del prodotto, non erano ancora formalmente stabiliti (attuali), ma erano comunque plausibili (potenziali). Questo può ridurre la portata dell'eccezione, ampliando quella della responsabilità del produttore. Tuttavia,

⁵⁵ R. Montinaro, *Dubbio scientifico e responsabilità civile*, Milano, 2012, pp. 1-28; F. Massimino, *La prescrizione dei farmaci «off label»: adempimenti, obblighi e responsabilità del medico*, in *Danno e Resp.*, 2003, p. 925; Id., *La responsabilità nella prescrizione dei farmaci tra scienza, coscienza e condizionamenti normativi*, in *Danno e resp.*, 2013, p. 5; M. Zana, *Ai limiti della responsabilità medica: l'uso off-label dei farmaci*, in Aa.Vv., *Liber amicorum per Francesco D. Busnelli. Il diritto civile tra principi e regole*, Milano, 2008, p. 729 ss.

l'eccezione del rischio da sviluppo resta un ostacolo importante al risarcimento dei danneggiati nelle ipotesi di danno da prescrizioni "fuori etichetta".

L'art. 2050 c.c. rappresenta uno strumento più promettente della responsabilità da prodotto difettoso nell'ambito dei rischi potenziali, ivi compresi quelli associati agli usi *off-label*. La disciplina sulla responsabilità da attività pericolose, infatti, incorpora una logica precauzionale, poiché l'esercente può liberarsi da responsabilità solo dimostrando di aver fatto "tutto il possibile" per evitare il danno, anche attraverso l'implementazione di conoscenze e processi d'avanguardia⁵⁶. In questo senso, non sembra coerente con l'ispirazione precauzionale della norma in esame quell'orientamento giurisprudenziale⁵⁷ secondo cui il titolare di AIC non risponde *ex art* 2050 c.c. quando abbia aggiornato foglietto illustrativo, dato che gli interventi in precauzione non si limitano all'informazione del pubblico, ma comprendono anche la ricerca scientifica⁵⁸, la sospensione della commercializzazione del prodotto ed eventualmente il suo ritiro dal mercato⁵⁹. Il risarcimento resterebbe precluso, invece, con riguardo ai rischi ignoti associati a usi *off-label* prima non conosciuti né conoscibili, che resterebbero attratti alla sfera del caso fortuito.

In dottrina⁶⁰, è stata sollevata la questione della compatibilità dell'art. 2050 c.c. con la Direttiva 1985/374/CEE. Quest'ultima non pregiudica i diritti che i danneggiati possono esercitare in virtù di regimi nazionali di responsabilità contrattuale o extracontrattuale o di un regime di responsabilità speciale già esistente al momento della notifica della direttiva (art.13, Direttiva 1985/374/CEE). Secondo la giurisprudenza della Corte di giustizia⁶¹, la Direttiva mira a un'armonizzazione completa della responsabilità per danno da prodotto difettoso, in quanto persegue gli obiettivi assicurare la libera concorrenza nel mercato interno e una protezione uniforme della sicurezza dei consumatori. La Direttiva può dunque limitare i diritti risarcitori che le legislazioni nazionali conferiscono ai danneggiati, laddove si tratti di regimi di responsabilità aventi la stessa base della disciplina sulla responsabilità da prodotto difettoso⁶². La Direttiva resta compatibile, per converso, con i regimi di responsabilità aventi una base diversa, come la garanzia per difetti o la colpa, oltre che con le discipline speciali in vigore prima della notificazione della Direttiva stessa⁶³. Una parte della dottrina italiana sostiene che l'art. 2050 c.c. potrebbe essere incompatibile con la

⁵⁶ G. Comandé, *La responsabilità civile per danno da prodotto difettoso...assunta con "precauzione"*, cit., pp. 107-112.

⁵⁷ F. Massimino, *Recenti interventi normativi e giurisprudenziali in materia di prescrizione dei farmaci off-label*, in *Danno e resp.*, 2010, p. 1117; Trib. Milano, sentenza del 29 marzo 2005, n. 3520, in *Rass. dir. farm.*, 2006, I, p. 34.

⁵⁸ Sulla capacità di forme di responsabilità civile per rischi ignoti di incentivare ricerca e innovazione cfr. M. Faure, L. Visscher, F. Weber, *Liability for Unknown Risks: A Law and Economics Perspective*, in *Journal of European Tort Law*, 2016, vol. 7, 2, pp. 206-207, doi: <<https://doi.org/10.1515/jetl-2016-0010>>.

⁵⁹ EMA, *Guideline on good pharmacovigilance practices, Module XV – Safety communication* (Rev 1), Londra, 2017.

⁶⁰ A. Querci, *Responsabilità per danno da farmaci: quali i rimedi a tutela della salute?*, in *Danno e resp.*, 2012, p. 353.

⁶¹ Corte giust., sentenza del 25 aprile 2002, causa C-183/00, par. 28.

⁶² Id., parr. 31-34.

⁶³ Id.; Corte giust., sentenza del 25 aprile 2002, causa C-154/00; Corte giust., sentenza del 4 giugno 2009, causa C-285/08.

disciplina sulla responsabilità da prodotto difettoso, con cui condividerebbe la stessa base *no-fault*⁶⁴. La responsabilità *ex art.* 2050 c.c., tuttavia, si basa sulla pericolosità dell'attività svolta dal danneggiante, che è una caratteristica diversa dalla difettosità dei prodotti. La pericolosità si esprime in una serie di atti funzionalmente coordinati, caratterizzata da una rischiosità superiore al normale. La difettosità, al contrario, è un attributo proprio dei prodotti che non soddisfano le legittime aspettative di sicurezza dei consumatori.

Vi è, infine, un elemento, comune a tutte le fattispecie di responsabilità, su cui il principio di precauzione potrebbe esercitare un'influenza benefica in un'ottica di allocazione dei costi dell'incertezza scientifica: si tratta del danno risarcibile⁶⁵. Nell'ambito medico-sanitario, è un dato acquisito che i processi causali sono probabilistici e multifattoriali. Su tale presupposto, che ha messo definitivamente in crisi la tradizionale eziologia positivista, la giurisprudenza ha elaborato dei *test* causali fondati sulle leggi statistiche e sulla credibilità razionale delle spiegazioni causali dei fenomeni⁶⁶. Una parte della dottrina⁶⁷, seguita dagli *European Principles of Tort Law*⁶⁸, ha poi messo in discussione anche il dogma del risarcimento integrale⁶⁹, proponendo modelli di responsabilità proporzionale. Se, infatti, il nesso causale è probabilistico e si compone di una pluralità di fattori, non è possibile allocare con certezza l'intero ammontare del danno su uno solo di questi. Più in linea con le concezioni eziologiche contemporanee risulta un sistema di ripartizione del totale del risarcimento tra i diversi fattori causali in gioco, ciascuno per la rispettiva "quota" di probabilità. Al fine di adattare un simile modello anche ai rischi potenziali, sprovvisti di percentuali di probabilità, una parte della dottrina⁷⁰ ha proposto di commisurare, in tali casi, i danni risarcibili al livello di prova raggiunta del nesso causale, stabilendo di fatto un rapporto di proporzionalità diretta tra persuasività dei dati disponibili e *quantum* risarcitorio.

⁶⁴ A. Querci, *Responsabilità per danno da farmaci: quali i rimedi a tutela della salute?*, cit., p. 353.

⁶⁵ P. Jourdain, *Le Mediator devant la Cour de cassation : appréciation des conditions relatives à la causalité et à la défec-tuosité du médicament*, in *Revue Trimestrielle Droit Civil*, 2016, p. 386.

⁶⁶ G. Mor, B. Heurton, *Evaluation di préjudice corporel*, Parigi, 2010; L. Nocco, *Il nesso di causalità materiale, la proba-bilità logica e la ritrovata (?) centralità della colpa in responsabilità sanitaria*, in *Danno e resp.*, 2005, 10, p. 1015; Id., *Il «sincretismo causale» e la politica del diritto: spunti dalla responsabilità sanitaria*, Giappichelli, 2010.

⁶⁷ S. Steel, *Proof of Causation in Tort Law*, Cambridge, 2015, p. 290 ss.; S. Shavell, *Uncertainty Over Causation and The Determination of Civil Liability*, Cambridge (MA), 1983.

⁶⁸ F.D. Busnelli *et al.*, *Principles of European Tort Law. Text and Commentary*, Berlino, 2005, p. 47.

⁶⁹ Cass. s.u., sentenza del 11 novembre 2008, n. 26972-5, in *Resp. prev.*, 2009, p. 38; C. Salvi, *Il risarcimento integrale del danno non patrimoniale, una missione impossibile. Osservazione sui criteri per la liquidazione del danno non patrimoniale*, in *Eur. dir. priv.*, 2014, p. 517 ss.

⁷⁰ G. Comandé, L. Nocco, *Proportional Liability as an Application of the Precautionary Principle. Comparative Analysis of the Italian Experience*, in *Opinio Juris in Comparatione*, 2013, I, 1, p. 13.

10. Il ruolo dei sistemi *no-fault*

Precisando i doveri di medici, produttori e regolatori in materia, l'influenza del principio di precauzione sulla responsabilità civile permette di chiarificare quella zona grigia tra sperimentazione e cura dove si collocano gli usi "fuori etichetta", integrando un quadro regolatorio frammentario e incerto in un processo, lento ma organico, di prova ed errore⁷¹. Anche se precauzionalmente orientata, la responsabilità civile incontra, tuttavia, dei limiti strutturali. Essa, ad esempio, non permette il risarcimento dei danni causati da rischi del tutto imprevedibili e inevitabili, in quanto tali costituiscono un caso fortuito. Si pensi ai soggetti danneggiati da un uso *off-label* del tutto nuovo, rispetto al quale non sia configurabile una responsabilità civile del medico, del produttore o del regolatore. Tali soggetti (cioè coloro che vengono danneggiati per primi da un uso *off-label* del tutto nuovo) svolgono un importante ruolo di "*avertisseurs*"⁷² a favore della collettività. La società ha il dovere morale di fornire un ristoro a queste vittime sacrificali del progresso tecnico-scientifico⁷³. Alla realizzazione di questo obiettivo potrebbe contribuire un sistema *no-fault*⁷⁴, con cui indennizzare i danneggiati laddove le regole di responsabilità civile non trovino applicazione. In Italia, un esempio di piano *no-fault* nel settore medico-sanitario è offerto dal fondo statale d'indennizzo per i danni da vaccinazioni obbligatorie o raccomandate (l. 210/1992). Il fondo in questione offre ai danneggiati uno strumento di ristoro meno gravoso rispetto al contenzioso civile. Infatti, il danneggiato è tenuto semplicemente a dimostrare a un organo tecnico-amministrativo la sussistenza del nesso causale tra vaccinazione e danno. Al contrario, le regole di responsabilità civile impongono all'attore di dimostrare degli elementi aggiuntivi (ad es., colpa, difetto) nel contraddittorio delle parti e forniscono al convenuto esenzioni e prove liberatorie. Tuttavia, questa semplificazione ha incanalato i costi dei danni da vaccinazione verso lo Stato (*rectius*: i contribuenti), de-responsabilizzando, di fatto, i produttori di vaccini. Il fondo pubblico francese per l'alea terapeutica (cosiddetto ONIAM), istituito con l. 2002-303⁷⁵, sembra invece maggiormente in grado di coniugare la responsabilizzazione degli attori coinvolti con la velocità di ristoro dei danneggiati. In sostanza, per ottenere il relativo indennizzo, il danneggiato presenta il proprio fascicolo a una commissione regionale mista, che raccomanda agli assicuratori dei responsabili di fare un'offerta di risarcimento. Nei casi di *aléa thérapeutique*, cioè laddove un *accident médical* causi danni gravi e anormali, ma non sia configurabile una respon-

⁷¹ M.U. Scherer, *Regulating Artificial Intelligence Systems: Risks, Challenges, Competencies, And Strategies*, in *Harvard Journal of Law & Technology*, 2016, XXIX, 2, p. 391; B.N. Cardozo, *The Growth of The Law*, New Haven, 2009, p. 55.

⁷² G. Mor, M Gréard, *La responsabilité du fait des produits pharmaceutiques et la protection des victimes*, Parigi, 2001, p. 46.

⁷³ S. Flatin, *Incertitude scientifique et responsabilité civile, thèse de doctorat droit privé*, Lyon, 2000, p. 433.

⁷⁴ K. Fiore, *No-fault compensation systems*, in M. FAURE (a cura di), *Tort Law and Economics*, Cheltenham, 2009, p. 409.

⁷⁵ P. Pierre, *De la responsabilité à la solidarité nationale*, in *Revue générale de droit médical*, 2012, pp. 83-98; L. Leveneur, Y. Lambert-Faivre, *Droit des assurances*, Parigi, 2017, p. 512.

sabilità civile, la commissione raccomanda un'offerta di indennizzo a carico dello Stato. Al finanziamento di un simile fondo, su cui può riversarsi una parte dei costi dei danni da *off-label*, dovrebbe partecipare anche l'industria, che, dal suo funzionamento, potrebbe trarre preziose informazioni sui prodotti farmaceutici⁷⁶.

11. Il ruolo dei meccanismi ADR

Un secondo limite della responsabilità civile è dato dai costi del contenzioso, soprattutto laddove, come negli usi *off-label*, l'incertezza scientifica si riflette sull'esito del processo. Per attenuare tali costi, il legislatore francese, a seguito dello scandalo del *Mediator*, ha istituito un apposito fondo per i danneggiati (anche dall'uso "fuori etichetta") del *benfluorox* (l. 2011-900)⁷⁷. Ai sensi degli artt. L. 1142-24-1 ss., *Code de Santé Publique*, i danneggiati devono presentare il proprio fascicolo a una commissione mista (con competenze giuridiche, mediche e assicurative), che accerta, nel contraddittorio delle parti, la sussistenza del nesso causale e il deficit funzionale subito dal danneggiato. Se riscontra un'ipotesi di responsabilità, la commissione raccomanda all'assicuratore del responsabile di formulare un'offerta risarcitoria di un determinato ammontare. L'accettazione dell'offerta risarcitoria da parte del danneggiato equivale alla conclusione di un contratto di transazione. Se, invece, l'assicuratore non dà seguito alla raccomandazione della commissione, lo Stato anticipa la somma al danneggiato, salvo rivalsa verso l'assicuratore stesso. A carico di quest'ultimo è prevista una penale pari al 30% del *quantum* risarcitorio. La medesima penale è prevista nel caso in cui l'assicuratore abbia formulato al soggetto danneggiato un'offerta manifestamente insufficiente rispetto alla raccomandazione della commissione⁷⁸.

In un'ottica simile si colloca la tendenza italiana a cercare di favorire la conciliazione del contenzioso medico-sanitario⁷⁹, una tendenza culminata nella l. 24/2017⁸⁰, che subordina la procedibilità della domanda risarcitoria a una consulenza tecnica preventiva *ex art. 696 bis c.p.c.*

⁷⁶ Il sistema della responsabilità civile può fungere da catalizzatore di informazioni sui rischi farmaceutici (R. Goldberg, *Medicinal Product Liability and Regulation*, Oxford, p. 149). Una funzione analoga può essere svolta anche dai procedimenti nell'ambito di sistemi *no-fault*.

⁷⁷ A. Legoux, *Indemnisation des accidents sériels de santé publique : l'exemple du Mediator*, in *Gazette du Palais*, 30 agosto 2016, XXIX, p. 2094 ss.

⁷⁸ Un fondo di compensazione analogo è stato implementato in risposta al caso *Dépakine* (artt. L.1142-24-9 ss., *Code de Santé Publique*).

⁷⁹ Sulla costituzionalità dei tentativi obbligatori di mediazione, cfr. Corte cost., sentenza del 5 novembre 1993, n. 406, in *Foro it.*, 1993, I, c. 3214; Corte cost., sentenza del 16 aprile 2014, n. 98, in *Diritto Costituzionale*, 2014, 2, p. 1723, con nota di R. Chieppa, *A proposito del reclamo-mediazione tributaria, ancora sulla legittimità costituzionale di obbligatorio di procedimenti precontenziosi*.

⁸⁰ F. Gelli, M. Hazan, D. Zorzit (a cura di), *La nuova responsabilità sanitaria e la sua assicurazione*, Milano, 2017; M. Lovo, L. Nocco (a cura di), *La nuova responsabilità sanitaria. Le novità introdotte dalla Legge Gelli*, Milano, 2017.

Al di là delle macroscopiche differenze, gli esperimenti francesi e italiani in materia sembrano condividere un fondamento pratico comune. In sostanza, entrambi prevedono un meccanismo di ADR, incentrato sul ruolo di esperti indipendenti. Laddove abbia un effetto parzialmente predittivo dell'esito della controversia risarcitoria, un simile meccanismo di questo genere può facilitare la conciliazione delle parti, riducendo i costi della tutela risarcitoria⁸¹. Viceversa, laddove il meccanismo di ADR abbia un effetto predittivo nullo, l'esito più probabile sarà il contenzioso⁸².

12. Osservazioni conclusive

Nonostante la diversità delle regole di responsabilità previste dagli ordinamenti giuridici considerati, la condotta analisi comparata della giurisprudenza europea, italiana e francese mostra una tendenziale convergenza verso soluzioni operative analoghe, ispirate alla logica del principio di precauzione. L'influenza implicita di tale principio sulla giurisprudenza europea, italiana e francese in materia di incertezza scientifica può avere delle implicazioni positive sulla quella zona grigia tra sperimentazione e cura in cui si collocano le prescrizioni *off-label* di farmaci. Una rilettura precauzionale delle regole di responsabilità civile può, infatti, contribuire a chiarificare i doveri di medici, produttori e regolatori rispetto ai rischi potenziali associati agli usi "fuori etichetta" di medicinali, integrando un quadro regolatorio frammentario e incerto. Si tratta di una tendenza che può avere delle ripercussioni positive in tutti quegli ambiti in cui a un'incertezza scientifica anche significativa si accompagna un quadro regolatorio "leggero", in cui non è prevista un'autorizzazione preventiva alla commercializzazione, come nel caso dei prodotti di confine tra alimenti, cosmetici e farmaci, su cui potrebbero concentrarsi future linee di ricerca.

Inoltre, al di là delle loro macroscopiche differenze, i sistemi *no-fault* e ADR congegnati dal legislatore francese e italiano in ambito medico-sanitario sono ispirati dalla comune esigenza di garantire una forma di ristoro anche a favore dei danneggiati che non possono accedere alla tutela risarcitoria, nonché di favorire la risoluzione stragiudiziale delle controversie. Future linee di ricerca potrebbero indagare le caratteristiche necessarie per costruire un sistema efficiente di questo genere.

⁸¹ S. Shavell, *Alternative Dispute Resolution: An Economic Analysis*, in *The Journal of Legal Studies*, 1995, XXIV, 1, p. 21.

⁸² Uno strumento alternativo di riduzione dei costi del contenzioso per i danneggiati è offerto, in linea di principio, dalle azioni di classe, che però, negli ordinamenti considerati, hanno avuto sinora un'applicazione limitata. Con la *loi de modernisation de la justice du XXI^e siècle*, n. 2016-1547, il legislatore francese ha introdotto una *class action* specificamente dedicata alla materia sanitaria (*action de groupe en santé*), prevista dagli artt. L.1143-1 ss., la cui applicazione è però ancora limitata. Anche nell'ordinamento italiano le azioni collettive, previste dall'art. 140 bis, Codice del consumo, non hanno ancora avuto fortuna [E. Cesàro, F. Bocchini (a cura di), *La nuova class action a tutela dei consumatori e degli utenti*, *Commentario all'art. 140 bis del Codice del consumo*, Padova, 2012] e, al momento, è prematuro valutare se la recente riforma in materia (l. n. 31/2019) sia riuscita a invertire la tendenza.

