



Il concetto della cura e l'obbligo del trattamento off label

Descrizione

La controversia trae origine dalla partecipazione del sig. Fe.Es., affetto da carcinoma prostatico metastatico, a uno studio sperimentale di fase III relativo all'impiego del farmaco Ipilimumab presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria Senese tra il 2011 e il 2014, condotto da Ma.Mi. e da Di.An. Il trattamento aveva sortito effetti di eccezionale efficacia sull'Fe.Es. determinando la regressione di buona parte delle metastasi e la stabilizzazione del quadro clinico complessivo. Tuttavia, a seguito della chiusura del protocollo sperimentale nel novembre 2014, i sanitari avevano interrotto la somministrazione del farmaco e, pur a fronte della successiva ripresa della malattia, avevano **omesso di attivare le procedure di erogazione off-label prescritte dal D.M. 8 maggio 2003** e, in luogo della prosecuzione dell'immunoterapia, avevano adottato un protocollo standard (chemioterapico e ormonoterapico) rivelatosi del tutto inidoneo a contrastare la recidiva, conducendo il paziente al decesso in data 18 giugno 2016.

Le eredi convenivano in giudizio l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese nonché Ma.Mi. e Di.An. responsabili del progetto sperimentale, dinanzi al Tribunale di Siena, instando perché, riconosciutane la responsabilità, fossero condannati al risarcimento del danno biologico e morale patito dal de cuius a seguito **dell'interruzione del trattamento terapeutico sperimentale ovvero, in subordine, il danno da perdita della concreta opportunità di sopravvivenza**, segnatamente con prospettiva di vita pari a quella media statisticamente attestata (la domanda di risarcimento del danno da evento mortale era quantificata nella misura di Euro 807.271,00; quella di risarcimento del danno da perdita di chance nella misura di Euro 168.000,00 in riferimento alla preclusa prospettiva di vita della vittima fino all'età media attestata statisticamente in anni 80,6). Il Tribunale di Siena, con sentenza n. 669/2021, ravvisava l'inadempimento dei convenuti consistente proprio nella colpevole omissione delle attività necessarie al reperimento del farmaco al di fuori del protocollo sperimentale chiuso. Sotto il profilo eziologico, riteneva che, sebbene la riattivazione della patologia tumorale potesse essere ascritta alla sospensione della terapia, non fosse possibile determinare se la prosecuzione del trattamento avrebbe scongiurato l'evento letale o se avrebbe determinato un prolungamento della vita dell'Fe.Es. e in quali condizioni, perciò negava il risarcimento del danno da morte e del c.d. danno iure hereditatis (c.d. danno



biologico terminale e c.d. danno catastrofico) e di quello iure proprio (danno da perdita del rapporto parentale). Tuttavia, riteneva che la condotta ascritta ai convenuti avesse sicuramente privato il paziente di un'opportunità della quale non era possibile quantificare concretamente né prevedere gli effetti benefici nel medio-lungo periodo – ovvero in termini di positività diagnostica sia quoad vitam che quoad valetudinem –, cioè sia quanto alla sopravvivenza sia quanto a recupero del buono stato di salute. Detto danno, qualificato in termini di **perdita di chance di sopravvivenza**, era connotato dai requisiti di apprezzabilità, serietà e consistenza, desunti dall'efficacia clinica inizialmente manifestata dal farmaco Ipilimumab, che aveva determinato un sensibile miglioramento delle condizioni di salute dell'Fe.Es., veniva liquidato, rilevata l'assenza di parametri scientifici certi per quantificare in termini percentuali o temporali l'effettiva probabilità di guarigione, l'entità del possibile prolungamento della vita o la misura del miglioramento della qualità della stessa (valetudine), attraverso un criterio equitativo puro e determinato nella misura onnicomprensiva di Euro 40.000,00, già inclusiva di rivalutazione e interessi, da ripartirsi in quote uguali tra le attrici quali eredi legittime dell'Fe.Es.

L'Azienda (unitamente ai medici) censurava la decisione della Corte d'Appello di Firenze che aveva ritenuto che i dati disponibili sulle sperimentazioni – necessari a consentire l'utilizzo di farmaci privi di autorizzazione ai sensi dell'art. 8 del D.Lgs. 178/1991 – fossero da riferirsi al singolo paziente partecipante e non a quelli complessivamente ricavabili dallo studio clinico effettuato. La difesa dell'Azienda e dei medici sostiene invece la tesi diametralmente opposta, supportata da argomentazioni letterali, scientifiche e sistematiche, secondo cui i dati che giustificano l'uso terapeutico fuori sperimentazione devono essere quelli aggregati risultanti dallo studio nella sua interezza; poiché nel caso di specie i risultati globali avevano decretato l'inefficacia del farmaco, portando al legittimo abbandono della sperimentazione, la somministrazione all'Fe.Es. era da considerarsi preclusa per legge, rendendo insussistente ogni addebito di responsabilità. Infatti, l'art. 2, comma 1, lett. b) del D.M. 8/5/2003 condiziona il rilascio dell'autorizzazione al fatto che i dati sulle sperimentazioni – siano sufficienti per un giudizio favorevole: l'utilizzo del plurale e l'assenza di riferimenti alla vicenda clinica del singolo indicherebbero, secondo i ricorrenti, la volontà del legislatore di ancorare la decisione a evidenze scientifiche collettive. Allo stesso modo, l'art. 3, comma 1, lett. c), pur identificando nei partecipanti ai trial i possibili beneficiari, ribadisce che il presupposto – una sperimentazione clinica che abbia dimostrato un profilo di efficacia e tollerabilità –, non ricollegando tale parametro al risultato sul singolo ma alla validazione metodologica dello studio nel suo complesso; la Corte territoriale avrebbe dunque errato nel confondere il beneficiario della norma con il parametro di valutazione dell'efficacia. In aggiunta, la conclusione del giudice a quo si scontrerebbe con i pilastri della scienza medica, secondo cui una sperimentazione trae attendibilità dalla comparazione statistica di una moltitudine di casi per neutralizzare la variabilità biologica individuale, poiché l'osservazione del singolo non possiede dignità scientifica per stabilire l'efficacia di un trattamento, potendo essere influenzata da fattori ignoti o dall'effetto placebo. Richiedere a un medico di agire sul solo dato individuale significherebbe imporgli di ignorare le Linee Guida di Buona Pratica Clinica (GCP) che impongono standard statistici rigorosi, trascurando che la ratio dell'art. 3 del D.M. 8/5/2003 – garantire continuità terapeutica a chi ha partecipato a uno studio di successo, non a uno fallimentare.



La Corte di Cassazione (sentenza del 30 marzo 2026 n. 7615) ritiene il motivo infondato rilevando che: *“la questione Ã malposta; non Ã in discussione la validitÃ statistica del trattamento sperimentale o lâ opportunitÃ della sua interruzione globale, bensÃ– **la sussistenza dei presupposti per rendere obbligatoria la richiesta di fornitura post-trial in un caso di beneficio clinico eccezionale e documentato**”* circostanza non contestata e comprovata dalla scomparsa delle metastasi viscerali (v. p. 15 della sentenza) *“pur a fronte di uno studio clinico che non abbia raggiunto lâ obiettivo primario di efficacia collettiva. In sostanza, sia il Tribunale che la Corte d’Appello non hanno negato le ragioni che imponevano di interrompere la sperimentazione, ma hanno ritenuto **ingiustificata lâ omissione nell’attivare lâ iter previsto dal D.M. 8/5/2003 per richiedere direttamente all’impresa produttrice la prosecuzione della fornitura del farmaco (Ipilimumab) per lâ Fe.Es., nei cui confronti la terapia si era rivelata concretamente e inconfutabilmente efficace.**”*

Non Ã d’ostacolo, contrariamente a quanto ritenuto dai ricorrenti, il contenuto delle prescrizioni delle Linee Guida. Questa Corte ha chiarito che **le Linee Guida e i protocolli scientifici non sono leggi rigide, ma raccomandazioni che il medico deve adattare al caso concreto.** Cass. 11/12/2023 n. 34516 *“confermando la sentenza con cui la Corte territoriale aveva censurato la condotta dei medici, i quali, nell’ eseguire un intervento chirurgico di particolare difficultÃ , avevano omesso di adottare una tecnica chirurgica, giÃ conosciuta dalla comunitÃ scientifica di settore, sebbene ancora non implementata nelle linee guida, che avrebbe consentire di ridurre in altissima misura il rischio della complicitÃ, poi in effetti intervenuta ha ribadito â ha ribadito (v., infatti, giÃ Cass. 9/05/2017, n. 11208; Cass. 29/04/2022, n. 13510) che **le linee guida non hanno rilevanza normativa o parascriminante, non essendo nÃ tassative, nÃ vincolanti; conseguentemente, pur rappresentando un parametro utile nell’accertamento dei profili di colpa medica, esse non valgono ad eliminare la discrezionalitÃ del giudice di valutare se le circostanze del caso concreto esigano una condotta diversa da quella prescritta nelle medesime linee guida**”*. Di tal che, pur rappresentando un utile parametro nell’accertamento dei profili di colpa medica, esse non eliminano la discrezionalitÃ giudiziale, libero essendo il giudice di valutare se le circostanze del caso concreto esigano una condotta diversa da quella prescritta (Cass. pen. 16237/2013; 39165/2013)â”.

Ne consegue che lâ esito infausto della sperimentazione globale non puÃ assurgere a giustificazione oggettiva della **mancata adozione, una volta interrotto il trattamento efficace, di ogni misura, compresa quella di richiedere al produttore del farmaco la somministrazione del trattamento off label, atteso che i sanitari avevano lâ obbligo di adeguare la loro condotta alla storia clinica specifica del soggetto in cura e non ad una media statistica astratta.** E non possono farlo a maggior ragione quando, come nella specie, si imputi loro di non avere agito con la diligenza richiesta, atteso che â il giudice delle leggi, con la sentenza n. 295 del 2013, ha chiaramente specificato che la limitazione di responsabilitÃ derivante dall’osservanza delle Linee guida trova il suo invalicabile limite nell’addebito di imperizia - giacchÃ le Linee guida in materia sanitaria contengono esclusivamente regole di perizia â e non anche quando lâ esercente la professione sanitaria si sia reso responsabile di una condotta negligente e/o imprudenteâ” (Cass. 09/05/2017, n. 11208).



Che la cura debba essere ritagliata sul paziente Ã confermato, peraltro, dalla giurisprudenza amministrativa: si veda, a titolo esemplificativo, Cons. Stato, 11/12/2020, n. 7097, secondo cui **La cura non Ã un valore metafisico e lontano dal paziente, che egli non puÃ comprendere e far proprio, ma deve essere costruita per la persona e con la persona, nel rispetto della dignitÃ umana che costituisce il valore fondante del nostro ordinamento, e in questa prospettiva si deve rilevare che la stessa adozione di un modello scientifico pur irrinunciabile per lâ?attuale scienza medica, come quello della evidence based medicine, non Ã un fine a se stesso, ma deve garantire la cura della singola persona, in sÃ e per sÃ considerata, che Ã il centro e il fine ultimo del rapporto terapeutico**?. Detta pronuncia con riferimento allâ?utilizzo dellâ?idrossiclorochina per pazienti Covid-19, il cui utilizzo off label era stato vietato dallâ?AIFA, ha ritenuto che spetta al singolo medico, non giÃ **avallare un incontrollabile intuizionismo sperimentale nella scelta della cura, nÃ di approvare illusorie opzioni terapeutiche inutili o dannose o, ancor peggio, di alimentare credenze pseudoscientifiche o attese miracolistiche, ma di riconoscere doverosamente alla scienza medica, nellâ?incertezza perdurante circa lâ?efficacia della terapia sulla base degli standard scientifici piÃ1 accreditati, e pertanto al singolo medico tutta la responsabilitÃ di valutare il singolo caso e di umanizzare e personalizzare la cura sulla base delle acquisizioni scientifiche disponibili, per quanto limitate e controverse**?.

NÃ Ã fondata la censura allâ?argomentazione che puÃ leggersi da p. 17 a p. 18 della sentenza impugnata nella parte in cui ha ribadito **lo aveva giÃ infatti sostenuto il Tribunale che il giudizio favorevole in merito allâ?efficacia e alla tollerabilitÃ del medicinale richiesto andava calibrato sui dati della sperimentazione intesi come quelli riguardanti il singolo paziente che chiedeva il farmaco sperimentale ad uso terapeutico, come era possibile desumere sia dalla ratio del D.M. 8 maggio 2023, la cui finalitÃ Ã quella di assicurare la continuitÃ terapeutica per i malati che rispondono positivamente a un trattamento sperimentale che viene interrotto, sia in considerazione di quanto espressamente previsto dallâ?articolo 3 del medesimo decreto ministeriale, secondo cui la fornitura del medicinale puÃ essere chiesta allâ?impresa produttrice anche dai medici o da gruppi collaborativi per pazienti che abbiano partecipato ad una sperimentazione clinica che abbia dimostrato un profilo di efficacia di tollerabilitÃ tale da configurare la necessitÃ, per coloro che hanno partecipato al trial, a fruire con la massima tempestivitÃ dei suoi risultati (oltre che dal medico per uso nominale del singolo paziente non trattato nellâ?ambito di studi clinici e da medici operanti in diversi centri o da gruppi collaborativi multicentrici). Nella sostanza il fatto documentato e non contestato che lâ?Fe.Es. avesse per tre anni, tra il 2011 e il 2014, con continuitÃ durante tutto il periodo del trattamento con il farmaco sperimentale ottenuto una buona risposta, in termini di assenza di eventi collaterali avversi, di miglioramento delle condizioni generali per la scomparsa del dolore, di regressione delle metastasi linfatiche ed epatiche, di stazionarietÃ di secondarismi scheletrici e di negativizzazione del dosaggio dellâ?antigene prostatico specifico, era indice del fatto che il farmaco Ipilimumab avesse dimostrato una notevole efficacia e tollerabilitÃ, idonea a integrare il presupposto cui lâ?art. 3, lett. c., del D.M. 8/05/2023 subordina la possibilitÃ di richiedere la fornitura del medicinale sperimentale allâ?impresa produttrice. Tale conclusione non Ã inficiata dallâ?uso del dato letterale **sperimentazioni**, il quale lungi dal configurare una condizione di successo quantitativo o una soglia minima di efficacia media, identifica il contesto di provenienza del dato, servendo a distinguere lâ?uso regolato dal decreto ministeriale dallâ?arbitrario intuizionismo**



clinico. In altri termini, la norma richiede che il farmaco sia stato testato secondo rigidi protocolli scientifici, ma non esige che tali protocolli abbiano condotto a un esito positivo per la totalit  o la maggioranza del campione. L'art. 3 del D.M. 8/05/2003 non pu  essere interpretato in senso restrittivo: se il legislatore avesse voluto subordinare l'uso post-trial del farmaco al successo dello studio clinico, avrebbe utilizzato espressioni univoche come "esito positivo della sperimentazione" o "previa validazione statistica dell'efficacia". **La scelta di una formulazione pi  ampia e inclusiva   invece finalizzata a coprire proprio le ipotesi di soggetti che eccezionalmente rispondono positivamente al farmaco, pur a fronte di un fallimento generale del trial (che giustifica la legittima interruzione della sperimentazione).** La presenza di benefici individuali oggettivi, documentati e meritevoli di specifica tutela, rendeva la richiesta di prosecuzione della fornitura un atto dovuto in forza del principio di continuit  terapeutica. **Tale obbligo, espressione specifica dell'obbligo di protezione della salute ex art. 32 Cost., imponeva al sanitario di perseguire il beneficio del curato attraverso l'impiego di ogni presidio scientifico e tecnico concretamente disponibile e idoneo a contrastare la patologia. Nel momento in cui il medico, infatti, riscontra che un trattamento ancorch  sperimentale e privo di efficacia statistica sulla classe globale ha prodotto nel soggetto una regressione della malattia altrimenti inarrestabile, la posizione di garanzia si specifica come obbligo di attivazione delle procedure di accesso eccezionale all'uso del farmaco.**

Sono evidenti, dunque, **l'illegittimit  e la negligenza di una condotta che pretenda di subordinare un beneficio clinico individualmente accertato (la scomparsa delle metastasi viscerali nel caso di specie) alla mera rispondenza a parametri aggregati.** La finalit  del rapporto terapeutico non risiede nella validazione di un modello statistico, bens  nella tutela della salute della persona nella sua unicit . Ne consegue che l'omessa istanza di prosecuzione della fornitura ex art. 3 del D.M. 8/05/2003 ha integrato una violazione della *lex artis*, poich  ha privato l'Es. dell'unico strumento di sopravvivenza validato dalla sua specifica risposta terapeutica ed ha disatteso l'obbligo di costruire la cura "per la persona e con la persona" (singola persona) in s  e per s  considerata, che   il centro e il fine ultimo del rapporto terapeutico (v. supra [Cons. Stato n. 7097/2020](#)). Tale condotta omissiva, dunque "cio  quella consistente nella omessa richiesta all'impresa produttrice di continuare a fornire il farmaco per le esigenze terapeutiche specifiche dell'Es.", il quale, peraltro, ne aveva fatta esplicita richiesta   stata correttamente rimproverata agli odierni ricorrenti ed   stata ritenuta causa dell'evento dannoso, consistito nell'aver privato il paziente non di una prospettiva certa di guarigione, ma della "chance" di sopravvivenza che il diritto tutela autonomamente, rendendo la distinzione tra dato aggregato e dato singolo irrilevante rispetto all'obbligazione gravante sui sanitari.

Categoria

1. Focus giuridico

Data di creazione

04 Apr 2026