

La lunga vicenda dell'uso off-label del medicinale

"avastin"*

Claudio De Giuli**

1. Dopo oltre dodici anni, due pronunce del Consiglio di Stato (la sentenza n. 4990/2019 della Sezione Sesta e la n. 4967/2019 della Sezione Terza), la prima adottata il 29 gennaio 2019 e la seconda il 9 maggio successivo, ma entrambe pubblicate il 15 luglio 2019, hanno messa la parola fine a due delicati contenziosi legati al complesso caso dell'uso *off-label* del medicinale Avastin, per il trattamento di patologie oculari, non comprese fra le indicazioni terapeutiche approvate in sede di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dello stesso farmaco.

Appare utile ricordare qui, sinteticamente e in via preliminare, i fatti che sono alla base della lunga vicenda per poter poi ripercorrere i principali rinvii in cui la stessa si è articolata.

2. Nel febbraio del 2004 la Food and Drug Administration, l'ente governativo degli USA che si occupa della regolamentazione dei prodotti alimentari e farmaceutici, rilasciò alla società Genentech Inc. l'autorizzazione a commercializzare in quel Paese un farmaco, l'Avastin, basato sul principio attivo "bevacizumab", sviluppato dalla stessa società, detentrica del relativo brevetto. Si trattava di un farmaco a base di un anticorpo in grado di inibire l'azione di una proteina prodotta dall'organismo umano, dai ricercatori denominata VEGF (vascular endothelial growth factor), responsabile della formazione e crescita dei vasi sanguigni. Poiché la crescita dei tumori in alcune patologie oncologiche è favorita dalla formazione di vasi sanguigni anomali, l'impiego del farmaco in questione fu riconosciuto efficace ed autorizzato proprio per il trattamento di alcune patologie tumorali. L'attività di ricerca sul bevacizumab e l'impiego di Avastin misero in evidenza, però, che il principio attivo avrebbe potuto contrastare anche altre patologie collegate all'azione del VEGF, in

* Contributo sottoposto a revisione tra pari in doppio cieco.

** Già Capo Dipartimento del Ministero della Salute.

particolare la degenerazione maculare senile (AMD o DMLE, acronimo dell'espressione italiana "degenerazione maculare legata all'età").

I ricercatori di Genentech non ritennero tuttavia adeguato, per alcune considerazioni tecniche, l'uso del bevacizumab per il trattamento dell'AMD e di altre patologie oculari e svilupparono, per tale ambito terapeutico, insieme alla società svizzera Novartis AG, un altro farmaco anti-VEGF, costituito da un frammento di anticorpo (il principio attivo fu in seguito denominato "ranibizumab"). Nel giugno 2006 la FDA concedeva a Genentech l'autorizzazione a commercializzare negli USA questo nuovo farmaco per patologie oculari, con la denominazione di Lucentis.

Nel frattempo, però, si affermava a livello mondiale l'impiego *off-label* di Avastin, per il trattamento della AMD. Il farmaco, utilizzato in questo caso mediante il frazionamento "galenico" in confezioni monodose del contenuto dei flaconi delle confezioni regolarmente presenti sul mercato e la successiva iniezione intravitreale del prodotto così ottenuto, veniva spesso preferito a Lucentis perché ritenuto di pari efficacia e sicurezza ma enormemente più vantaggioso dal punto di vista economico del medicinale concorrente¹.

3. Genentech (dal 1990 controllata dalla società per azioni svizzera F. Hoffmann La Roche, che dal 2009 ha acquisito l'intero pacchetto azionario della statunitense) non ha mai chiesto l'autorizzazione a mettere in commercio i medicinali Avastin e Lucentis al di fuori del territorio degli Stati Uniti, ma ha affidato in licenza Avastin alla propria consociata Hoffmann-La Roche e Lucentis al gruppo Novartis.

Nell'ambito dell'Unione Europea, entrambi questi farmaci hanno ottenuto dalla Commissione, previo parere dell'European Medicines Agency (EMA), un'autorizzazione all'immissione in commercio con procedura "centralizzata", Avastin nel 2005, per il trattamento di patologie tumorali, e Lucentis nel 2007, per il trattamento di patologie oftalmiche.

¹ Sul raffronto fra il costo di Avastin e quello di Lucentis si rinvengono dati non concordanti, in quanto, anche a voler trascurare le variazioni di prezzo intervenute nel tempo, non è sufficiente confrontare soltanto il prezzo delle relative confezioni, ma si deve tener conto anche di vari altri fattori, quali il numero di iniezioni necessarie per un trattamento, il numero dei trattamenti praticati in un determinato arco temporale, gli sconti praticati al SSN. Secondo N. DIRINDIN, N. MAGRINI, *Come risparmiare 200 milioni con un solo farmaco*, in *Lavoce.info*, 2 luglio 2012, il trattamento annuale con ranibizumab risultava, all'epoca, 70 volte più costoso di quello con bevacizumab. Nello stesso periodo, Giuseppe Traversa scriveva che il costo di un trattamento con bevacizumab era stimato da 12 a 70 volte inferiore a quello di ranibizumab (v. G. TRAVERSA, *Bevacizumab e DMLE: una decisione da rivedere*, in *Ricerca & Pratica*, 2012, p. 261). Il provvedimento dell'Autorità Garante della concorrenza e del mercato n. 24823 del 27.2.2014 (su cui v. *infra*, paragrafo 18) indicava in 902 euro il prezzo "attuale" del flaconcino monodose, a fronte del costo di 81,64 euro per ogni singola iniezione intravitreale di Avastin effettuata "nel rispetto dei criteri di sicurezza", che scenderebbe al valore di euro 15,29 in mancanza di tali criteri (punti n. 44 e 56 del provvedimento). Luca Pani, che è stato Direttore dell'Agenzia italiana del Farmaco nel periodo novembre 2011-novembre 2016, scrive che "un'iniezione intravitreale costa circa 700 euro per Lucentis contro circa 70 euro per Avastin off-label" (L. PANI, *Lo strano caso Avastin Lucentis*, Milano, Edra, 2017). Sugli aspetti generali dei possibili vantaggi che l'uso off-label dei medicinali può offrire al problema del contenimento della spesa farmaceutica, si veda G.M. CAVO, *Impiego di farmaci off label e razionalizzazione della spesa*, in *Riv. trim. dir. pubbl.*, 2014, pp. 1071-1112.

4. Essendo le autorizzazioni rilasciate dalla Commissione efficaci per tutto il territorio dell'U.E., Avastin e Lucentis non hanno avuto necessità di ricevere un'autorizzazione all'immissione in commercio dall'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), che si è limitata a stabilire la classificazione dei due prodotti ai fini della eventuale erogazione da parte del Servizio sanitario nazionale, indicare i loro prezzi e specificare il regime di vendita. Il medicinale Avastin è stato dall'AIFA inserito, nel settembre 2005, in classe H (cioè nella classe dei farmaci utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero, a totale carico del Servizio sanitario nazionale); il medicinale Lucentis, invece, è stato inizialmente (maggio 2007) inserito in classe C (che si riferisce ai farmaci a carico dell'assistito), non essendo stato raggiunto un accordo fra AIFA e Novartis sul prezzo del prodotto, ma poi è stato anch'esso ammesso alla rimborsabilità, con inserimento in classe H, nel dicembre 2008.

Anche in Italia, peraltro, quando era già disponibile sul mercato il medicinale Avastin, ma non ancora Lucentis, alcuni medici avevano cominciato a somministrare Avastin per via intravitreale, per il trattamento *off-label* di patologie oftalmiche.

Tali comportamenti non potevano considerarsi anomali perché la legislazione italiana già prevedeva l'uso *off-label* di un medicinale industriale². L'articolo 3, comma 2, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94, aveva stabilito che *"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, 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 a livello internazionale"*.

Inoltre, l'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, richiamato nella disposizione qui sopra riprodotta, aveva già chiarito in quali casi e con quali modalità l'uso *off-label* di un medicinale industriale potesse essere garantito dal Servizio sanitario nazionale senza oneri per l'assistito, stabilendo quanto segue: *"Qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, a partire dal 1° gennaio 1997, i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizza-*

² Per una visione riassuntiva delle disposizioni italiane concernenti l'uso *off-label* dei farmaci (prima del 2014), con alcuni approfondimenti legali, si può vedere P. VINCI, I. VINCI, *La prescrizione dei medicinali off-label*, in *Tagete*, 2013, p. 656-674.

ta, inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione unica del farmaco conformemente alle procedure ed ai criteri adottati dalla stessa. L'onere derivante dal presente comma, quantificato in lire 30 miliardi per anno, resta a carico del Servizio sanitario nazionale nell'ambito del tetto di spesa programmato per l'assistenza farmaceutica".

5. In applicazione della norma da ultimo richiamata, con determinazione 23.5.2007, pubblicata nella G.U. n. 122 del 28.5.2007, l'Agenzia italiana del farmaco (subentrata nelle competenze della Commissione unica del farmaco per effetto del decreto-legge 30.9.2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24.11.2003, n. 326), inserì il medicinale bevacizumab, Avastin, già autorizzato ed in commercio con indicazioni terapeutiche riguardanti i tumori metastatici del colon retto, nell'elenco dei medicinali previsti dal citato articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21.10.1996, n.536, convertito dalla legge n. 648 del 1996, consentendone l'uso a carico del SSN per le seguenti indicazioni terapeutiche, che risultavano non "coperte" da medicinali autorizzati: trattamento delle maculopatie essudative e del glaucoma neovascolare.

Nel 2009, però, dopo aver inserito in classe H (fra i farmaci a carico del Servizio sanitario nazionale di uso ospedaliero) il medicinale Lucentis, a base di ranibizumab, della società Novartis, indicato per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD), e aver classificato in classe H il medicinale Macugen, a base di pegaptanib sodico, della società Pfizer, anch'esso indicato per il trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD), l'AIFA ritenne che, in base a quanto stabilito dalla legge n. 648/1996, l'Avastin non potesse essere più erogato a carico del SSN per le indicazioni coperte dagli altri due farmaci, essendo venuto meno il presupposto di base previsto dalla stessa legge (e cioè l'inesistenza di valide alternative terapeutiche fra i farmaci regolarmente in commercio); di conseguenza, con determinazione del 4.3.2009, pubblicata nella G.U. n. 62 del 16.3.2009, l'Agenzia modificò la propria determinazione del 23.5.2007, mantenendo il medicinale Avastin nell'elenco dei farmaci previsto dalla legge 648, limitatamente alle indicazioni terapeutiche: "trattamento delle maculopatie essudative non correlate all'età" e "trattamento del glaucoma neovascolare", indicazioni non incluse nelle AIC degli altri due farmaci in commercio, prevedendo, inoltre, la possibilità di continuare a utilizzare Avastin per il trattamento delle maculopatie essudative correlate all'età in pazienti già in trattamento con bevacizumab.

Dopo l'accoglimento da parte del Tar del Lazio (sentenza n. 1377/2010) di un ricorso della ditta Pfizer che chiedeva l'annullamento della determina del 4.3.2009, nella parte in cui prevedeva la rimborsabilità a carico del SSN del medicinale bevacizumab (Avastin) anche nella terapia delle maculopatie essudative correlate all'età già in trattamento con bevacizumab, l'AIFA adottò una nuova determinazione (28.10.2010, in G.U. n. 269 del 17.11.2010) che manteneva Avastin nell'elenco della legge 648 soltanto per le indicazioni: trattamento delle maculopatie essudative non correlate all'età e trattamento del glaucoma neovascolare.

Fino a questo punto della vicenda le prese di posizione dell'AIFA si qualificavano come mera applicazione delle disposizioni legislative e di pronunce giurisdizionali intervenute su specifici aspetti. L'interpretazione generalmente accettata della disposizione contenuta nell'articolo 1, comma 4, del decreto-legge n. 536/1996, convertito dalla legge n. 648/1996 era, infatti, quella che ricollegava alla mera disponibilità in commercio di medicinali autorizzati con l'indicazione appropriata l'impossibilità di utilizzare, per quella indicazione, altro farmaco autorizzato per il trattamento di una diversa patologia.

Successivamente, però, sulla questione dell'uso *off-label* di Avastin hanno cominciato ad incidere fatti diversi, anche basati su controverse valutazioni di dati tecnico-scientifici.

6. Con determinazione del 18.10.2012, pubblicata nella G.U. n. 252 del 27.10.2012, previo parere della sua Commissione tecnico-scientifica, l'AIFA ha escluso totalmente il medicinale bevacizumab (Avastin) dall'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN previsto dalla legge n. 648/1996. A motivazione del provvedimento, l'Agenzia ha osservato che *"in base a dati di recente pubblicazione, che hanno portato alle modifiche/integrazioni apportate al paragrafo 4.4 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto da parte del CHMP mediante decisione EMA del 30 agosto 2012, sono state segnalate gravi reazioni avverse oculari sia individuali che in gruppi di pazienti, in seguito all'uso intravitreale non approvato di Avastin, composto da flaconcini approvati per somministrazione endovenosa in pazienti oncologici e che alcuni di questi eventi hanno portato a vari gradi di perdita della vista, inclusa cecità permanente"*. Il provvedimento fa presente, inoltre, che *"è stata dimostrata una riduzione della concentrazione di VEGF in circolo in seguito a terapia intravitreale anti-VEGF e che sono state segnalate gravi reazioni avverse di tipo sistemico quali emorragie non oculari ed eventuali eventi trombo embolici arteriosi in seguito ad iniezione intravitreale di inibitori di VEGF"*.

Contrariamente a quanto era avvenuto per le "restrizioni" disposte con i provvedimenti del marzo 2009 e dell'ottobre 2010, la radicale eliminazione di Avastin dall'elenco della legge 648 si basava, dunque, sulle modifiche nel frattempo intervenute al "riassunto delle caratteristiche del prodotto" (il documento ufficiale, approvato e aggiornato dall'autorità sanitaria – a seconda dei casi, europea o nazionale -, che riepiloga tutte le caratteristiche tecniche e le informazioni utili riguardanti un medicinale autorizzato). Va al riguardo evidenziato che (come rilevato ai punti 69 e 70 del provvedimento dell'Autorità garante della concorrenza e del mercato n. 24823 del 27.2.2014, di cui si dirà diffusamente al paragrafo 18), la modifica del documento era stata approvata su impulso della stessa società Roche, che aveva chiesto delle variazioni alla sezione 4.8 ("Effetti indesiderati") del RCP di Avastin, in particolare mediante l'indicazione di maggiori eventi avversi conseguenti all'uso intravitreale di Avastin rispetto a quello di Lucentis. Il CHMP (il Comitato per i medicinali per uso umano, organo tecnico-scientifico dell'EMA) ha ritenuto che le modifiche dovessero, piuttosto, interessare la sezione 4.4 ("Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"), tenuto conto che, in base alle evidenze scientifiche disponibili, le differenze in termini di eventi avversi riscontrate tra Avastin e Lucentis non erano statisticamente significative e che gli eventi avversi sistemici erano riconducibili alle terapie anti-VEGF nella loro generalità.

La decisione AIFA fu fortemente contestata dalla SOI (Società Oftalmologica Italiana), da autorità regionali e da vari esponenti del mondo scientifico, che sottolinearono che a livello internazionale studi indipendenti (CATT1, CATT2, IVAN) avevano confermato la sostanziale sovrapposibilità dei due farmaci, dal punto di vista dell'efficacia e della sicurezza, e che l'alto costo di Lucentis rischiava di produrre un danno per il Servizio sanitario nazionale di centinaia di milioni e di lasciare senza terapia molti pazienti.

In effetti, il provvedimento AIFA che escludeva *in toto* il medicinale “bevacizumab (Avastin)” dall'elenco dei medicinali previsto dall'articolo 1, comma 4, del decreto-legge n. 536/1996, convertito dalla legge n. 648, non appariva logico, alla luce dei dati disponibili, in quanto per alcune patologie oculari per cui il medicinale veniva ancora impiegato *off-label* non era intervenuta la “copertura” da parte di nuove autorizzazioni all'immissione in commercio, mentre i motivi di farmacovigilanza richiamati nella decisione dell'Agenzia non potevano apparire convincenti, considerato che nessuna restrizione veniva temporaneamente posta all'uso del medicinale Lucentis, sebbene il parere del CHMP (che per questa parte AIFA aveva significativamente omesso di segnalare nella propria determinazione) avesse affermato che la maggior sicurezza di Lucentis rispetto ad Avastin non era riconosciuta dalle evidenze disponibili³.

7. A questo punto il Ministero della salute, di cui era allora titolare Renato Balduzzi, cercò di affrontare la questione su un duplice piano: da un lato cercò di introdurre, a livello legislativo, disposizioni integrative di quelle risalenti al 1996, dall'altro si adoperò perché le valutazioni tecniche che avevano portato alla totale esclusione di Avastin dalla lista dei farmaci della legge 648 fossero sottoposte ad attenta verifica, in considerazione della divergenza di opinioni scientifiche che erano state espresse al riguardo.

Per quanto attiene al primo aspetto va ricordato che, su impulso del Ministro della salute, nel testo del decreto-legge n. 158/2012 – adottato il 13 settembre 2012, quindi prima che scoppiasse il nuovo caso della totale eliminazione di Avastin dall'elenco della legge 648 sulla base di motivazioni fondate su (controversi) dati di farmacovigilanza – fu inserita, all'articolo 11, comma 3, una norma di modifica dell'articolo 1 del decreto legge 536/1996, convertito dalla legge 648/1996. La modifica consisteva (oltre all' “aggiornamento” dell'au-

³ Il parere del CHMP cui si fa riferimento nel testo è contenuto nel documento EMA/CHMP/332848/2012, *CHMP Type II variation assessment report*, del 19 luglio 2012, non disponibile sul sito EMA, ma che si può leggere come allegato 4 al documento della Regione Emilia Romagna – Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali *Bevacizumab intravitale nella Degenerazione Maculare legata all'età - Rapporto tecnico su efficacia e sicurezza* (aggiornamento febbraio 2013). Nel documento europeo, a p. 14, è riportato che “the CHMP agreed that detailed safety information provided from the CATT and IVAN studies is reassuring and no evidence can be provided that bevacizumab is systematically more unsafe than ranibizumab and vice-versa”.

Il Direttore generale *pro-tempore* dell'Aifa, Luca Pani (in *Lo strano caso Avastin Lucentis*, cit.) difende, invece, la posizione assunta dall'Aifa nel 2012, richiamando una lettera scritta dalla DG SANCO della Commissione europea, il 14 marzo 2014, che, in risposta ad una richiesta dell'Agenzia italiana, afferma il principio (tanto condivisibile, quanto ovvio) che, in caso di dubbi sull'uso *off-label* di un farmaco, la strategia più responsabile è quella di proteggere la salute pubblica a prescindere dal costo del farmaco.

torità competente in materia, a seguito dell'istituzione dell'Aifa) nell'inserimento nel comma 4 dell'articolo 1 del decreto-legge 536 dei seguenti periodi:

“Se è disponibile un'alternativa terapeutica nell'ambito dei farmaci autorizzati, la presenza nell'elenco di cui al precedente periodo del medicinale non autorizzato, con conseguente erogazione dello stesso a carico del Servizio sanitario nazionale, è ammessa unicamente nel caso in cui a giudizio della Commissione tecnico-scientifica dell'Aifa, il medicinale possieda un profilo di sicurezza, con riferimento all'impiego proposto, non inferiore a quella del farmaco autorizzato e quest'ultimo risulti eccessivamente oneroso per il Servizio sanitario nazionale. Agli effetti del presente comma il medicinale già autorizzato è considerato eccessivamente oneroso se il costo medio della terapia basata sul suo impiego supera di almeno il 50% il costo medio della terapia basata sull'impiego del farmaco non autorizzato”.

In sede di discussione del disegno di legge di conversione (poi legge 8.11.2012, n. 189), nella competente Commissione del Senato si formò una maggioranza favorevole alla eliminazione di questa previsione normativa, che fu pertanto espunta dal testo del decreto-legge n. 158.

Nello stesso periodo, il Ministro della salute chiedeva all'AIFA di approfondire la questione dell'uso intravitale di AVASTIN per verificare se sussistessero le condizioni per consentire almeno il trattamento interrotto a seguito della pubblicazione della determina del 18 ottobre. A tal riguardo la CTS ribadiva – ma non all'unanimità – la propria posizione sulla dubbia sicurezza dell'impiego intravitale di Avastin (senza però aggiungere alcuna considerazione sulla sicurezza di Lucentis) e citava una referenza che sembrava mostrare la mancanza di danni apparenti nel passaggio dall'uso di bevacizumab a quello di Lucentis. Dell'iniziativa del Ministro e della risposta negativa del competente organo tecnico-scientifico fu data divulgazione mediante comunicato stampa apparso anche sul portale internet del Ministero della salute il 24 dicembre 2012.

8. Prima di procedere oltre è bene ricordare che anche autorità regionali assunsero iniziative per contrastare l'aggravio di spesa derivante dallo spostamento su Lucentis dei trattamenti per uso intravitale di Avastin⁴.

La giunta regionale del Veneto adottò, nel dicembre 2011, una delibera (n. 2352/2011) per il mantenimento dell'utilizzo *off-label* del principio attivo bevacizumab per la cura della AMD nell'ambito del proprio SSR. Su ricorso di Novartis Farma la delibera fu prima sospesa e poi annullata (con sentenza 9.10.2013, n. 1147) dal Tar del Veneto.

La Regione Emilia Romagna agì sul piano legislativo, inserendo nella sua legge finanziaria approvata alla fine del 2009 (legge 22.12.2009, n. 34), all'articolo 35, una disposizione che

⁴ Sulle iniziative regionali riguardanti il caso Avastin si veda M. CATALINI, R. APPIGNANESI, *Il caso Avastin: tra regolamentazione dell'uso dei farmaci e contenimento della spesa*, in *Medic*, 2014, 22 (2), pp. 91-98.

stabiliva che *“la Regione, avvalendosi della Commissione regionale del farmaco, può prevedere, in sede di aggiornamento del Prontuario terapeutico regionale, l’uso di farmaci anche al di fuori delle indicazioni registrate nell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC), quando tale estensione consenta, a parità di efficacia e di sicurezza rispetto a farmaci già autorizzati, una significativa riduzione della spesa farmaceutica a carico del Servizio sanitario nazionale e tuteli la libertà di scelta da parte dei professionisti del SSN”*. Tuttavia, la Corte Costituzionale, su ricorso promosso dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri, ha dichiarato la illegittimità costituzionale di questo articolo della legge della Regione Emilia-Romagna (sentenza n. 8/2011), per l’*“evidente”* contrasto fra la norma regionale e le disposizioni statali sull’uso *off-label* dei farmaci. (Nella ricostruzione del quadro normativo della legislazione statale in materia la Corte ha richiamato, oltre alle già citate disposizioni dell’art. 1, comma 4, del decreto-legge n. 536 del 1996, convertito dalla legge 23.12. 1996, n. 648 e dell’articolo 3, comma 2, del decreto-legge n. 23/1998, convertito, con modificazioni, dalla legge 8.4.1998, n. 94, anche le seguenti: articolo 6, commi 1 e 2, del decreto legislativo 24.4.2006, n.219, che sanciscono il principio di carattere generale secondo cui nessun medicinale può essere immesso in commercio sul territorio nazionale senza aver ottenuto un’autorizzazione dall’AIFA o dalla Commissione europea; articolo 2, comma 348, della legge 24.12.2007, n. 244, che ha circoscritto la possibilità di impiegare un medicinale di cui non è stata autorizzata l’immissione in commercio o un medicinale in commercio per indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, ai soli casi in cui siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase seconda; articolo 2, comma 349, della stessa legge n. 244/2007, che attribuisce all’Agenzia italiana del farmaco la competenza di valutare, oltre ai profili di sicurezza, la presumibile efficacia del medicinale, sulla base dei dati disponibili di sperimentazioni cliniche già concluse, almeno di fase seconda).

La Corte costituzionale ha infatti rilevato che la norma regionale *“individua condizioni diverse da quelle stabilite dal legislatore per l’uso dei farmaci al di fuori delle indicazioni registrate nell’AIC. In particolare, laddove le disposizioni statali circoscrivono il ricorso ai farmaci c.d. off label a condizioni eccezionali e ad ipotesi specificamente individuate, la norma regionale introduce una disciplina generalizzata in ordine all’indicato utilizzo dei farmaci, rimettendo i criteri direttivi alla Commissione regionale del farmaco, così eludendo il ruolo che la legislazione statale attribuisce all’Agenzia Italiana del Farmaco nella materia considerata”*⁵.

9. Prima ancora di adottare questa disposizione di rango legislativo poi censurata dalla Corte costituzionale, la Regione Emilia-Romagna era intervenuta in materia sul piano am-

⁵ Per un commento alla sentenza della Corte costituzionale n. 8/2011 si veda M. GIGANTE, *Esigenze unitarie nella politica farmaceutica: l’uso off label dei farmaci tra principi fondamentali e riserva dell’Aifa*, in *Giurisprudenza italiana*, 2011, n. 12, p. 2493.

ministrativo, con delibera n. 1628 del 26.10.2009, che stabiliva la temporanea erogabilità del medicinale Avastin a carico del Servizio sanitario regionale per il trattamento di nuovi casi di degenerazione maculare legata all'età, in attesa dei dati di un ulteriore studio.

Il Tar dell'Emilia Romagna, dinanzi al quale la delibera era stata impugnata dalla società Novartis Farma, ha riconosciuto che il ricorso avrebbe dovuto essere accolto alla luce della legislazione vigente, tenuto anche conto della sentenza della Corte costituzionale n. 8/2011, nel frattempo intervenuta, ma (con ordinanza 187/2012) ha ritenuto di sollevare la questione di legittimità costituzionale dell'articolo 1, comma 4, del decreto-legge n. 536 del 1996, convertito dalla legge n. 648 del 1996, nonché dell'articolo 8, commi 2 e 3 del decreto legislativo n. 219 del 2006. In particolare il giudice amministrativo ha osservato che le citate norme statali si porrebbero in contrasto con gli articoli 2, 3, 97, comma 1 e 119, primo e quarto comma della Costituzione, nella parte in cui essi non prevedono che le Regioni, su cui ricadono concretamente i costi dispensati dal Servizio sanitario nazionale, possano, quanto meno, avere potere di iniziativa e partecipazione procedimentale riguardo alla procedura con cui viene ammesso l'uso "*off-label*" di un medicinale, prima che la stessa sia portata a termine dalla competente autorità statale ex art. 117 della Costituzione, e costringono le Regioni a sopportare l'alto prezzo di un unico farmaco autorizzato, senza avere la possibilità di attivarsi per richiedere l'AIC di un altro farmaco di riconosciuta e provata pari efficacia.

Lo stesso Tar ha sostenuto, altresì, che le norme statali violerebbero l'articolo 119 della Costituzione perché escludono l'autorizzazione del farmaco *off-label* per "*la sola esistenza sul mercato di un farmaco autorizzato 'on label' di almeno pari efficacia terapeutica, senza attribuire pertanto alcun rilievo, al fine di integrare il concetto di "valida alternativa", anche al necessario e imprescindibile fattore economico, correlato alla primaria esigenza di controllo della spesa pubblica*".

10. La questione di legittimità costituzionale è stata dichiarata inammissibile dalla Corte costituzionale con sentenza n. 151/2014, depositata il 29 maggio 2014. Per quanto riguarda l'articolo 8 del decreto legislativo n. 219 del 2006, che disciplina la procedura e i contenuti della domanda di autorizzazione di immissione in commercio dei farmaci, la Corte ha osservato che la norma non riguarda l'erogazione dei farmaci *off-label*; ne discende la inammissibilità della questione per difetto di rilevanza. La Corte ha poi chiarito che la questione sollevata era inammissibile anche se circoscritta al solo articolo 1, comma 4, del decreto-legge n. 536 del 1996, che pure effettivamente disciplina l'erogazione a carico del S.S.N. dei medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, in quanto ai fini del sindacato di legittimità della deliberazione regionale impugnata non rilevava l'eventuale accoglimento delle censure di legittimità costituzionale prospettate dal collegio remittente, considerato che con l'atto impugnato la regione non aveva esercitato un potere di iniziativa o di partecipazione al procedimento previsto dalla richiamata norma statale, ma un potere decisionale (peraltro illegittimo, alla luce della sentenza della Corte costituzionale n. 8 del 2011).

11. Al di là del suo esito, che appare difficilmente confutabile (la dichiarazione di inammissibilità del ricorso), la pronuncia della Corte costituzionale risulta di grande interesse per l'interpretazione che la Corte ha dato, nel corso dell'esame delle prospettazioni del giudice remittente, al presupposto dell' assenza di "valida alternativa terapeutica", al quale la norma statale (il più volte richiamato dall'articolo 1, comma 4, del decreto legge n. 536 del 1996, convertito dalla legge n. 648 del 1996) espressamente subordina la possibilità di inclusione, da parte dell'Agenzia italiana del farmaco, di un medicinale nella lista dei farmaci utilizzabili *off-label* con onere a carico del Servizio sanitario nazionale. La Corte ha infatti rilevato che *"Il criterio della 'valida alternativa' presuppone (...) la comparazione da parte dell'Agenzia dei farmaci 'equivalenti' sotto il profilo sia medico-scientifico, sia economico, atteso che un farmaco alternativo da un punto di vista medico-scientifico potrebbe non essere una 'valida alternativa terapeutica' quando non garantisca – dal punto di vista economico-finanziario – una sua efficiente utilizzazione a carico del SSN in termini di rapporto numerico tra dosi acquistabili del farmaco e pazienti curabili, così realizzando condizioni economicamente non accettabili e discriminatorie tali da limitare l'accesso alle cure e, dunque, ledere la tutela del diritto alla salute costituzionalmente garantita. Lo stesso può dirsi nell'ipotesi inversa"*.

È doveroso anche sottolineare che, alla fine della propria pronuncia, la Corte costituzionale non ha fatto mancare un suo giudizio critico nei confronti dell'Agenzia italiana del farmaco, rilevando che la legge attribuisce il potere di decidere sull'uso *off-label* dei farmaci con onere a carico del SSN a tale Agenzia *"e questa, nel caso di specie, avrebbe dovuto da tempo esercitarlo secondo le descritte modalità"*⁶.

12. Nel frattempo, comunque, erano maturate le condizioni politico-parlamentari perché potessero essere approvate norme integrative della disciplina contenuta nel decreto-legge n. 536/1996.

Con l'art. 3 del decreto-legge 20.3.2014, n. 36 (c.d. decreto Lorenzin) furono aggiunti al comma 4 dell'articolo 1 del decreto-legge n. 536 del 1996 tre nuovi commi (4-bis, 4-ter e 4-quater). Il primo (comma 4-bis) consentiva all'AIFA di procedere d'ufficio (avvalendosi delle risorse di un fondo previsto da una norma contenuta nel decreto-legge 269/2003, convertito con modificazioni, dalla legge n. 326/2003) alla registrazione di un'indicazione terapeutica non compresa in una autorizzazione all'immissione in commercio, quando ravvisasse un motivato interesse pubblico all'utilizzo del farmaco per tale indicazione. La registrazione doveva avvenire *"previa cessione a titolo gratuito al Ministero della salute dei diritti su tale indicazione da parte del titolare dell'AIC o altro avente causa"*, salvo che

⁶ Sull'interpretazione dell'art.1, c. 4. del decreto-legge n.536/1996 data dalla Corte Costituzionale si veda L. PACE, *I vincoli di spesa e le esigenze di bilancio nelle dinamiche della spesa farmaceutica*, in *Diritto e Società*, 2017, pp. 134 ss; si esprime in senso critico su tale interpretazione P.I. D'ANDREA, *Dispensazione di Farmaci off-label e contenimento della spesa farmaceutica (Appunti a margine del caso Avastin – Lucentis)*, in *Diritto e Società*, 2015, pp. 613 ss.

il titolare dell'AIC o altro avente causa dichiarasse di voler procedere direttamente alla registrazione dell'indicazione terapeutica di interesse, definendo con l'AIFA l'avvio degli studi a tal fine necessari. Era prevista la possibilità che il titolare dell'AIC si opponesse alla registrazione d'ufficio. Unica conseguenza del rifiuto, se immotivato, sarebbe stata la diffusione di *"adeguata informativa nel sito istituzionale dell'Aifa"*. Il comma 4-ter stabiliva che, pur in caso di esistenza di altra alternativa terapeutica nell'ambito dei farmaci autorizzati, l'indicazione terapeutica per la quale fosse stato avviato l'iter di registrazione ai sensi del comma 4-bis potesse essere inserita provvisoriamente nell'elenco dei farmaci con indicazione *off-label* previsto dal comma 4, con conseguente erogazione del farmaco, con tale indicazione, a carico del SSN. Ai fini dell'inserimento nell'elenco, la Commissione tecnico-scientifica dell'AIFA, tenuto conto anche dei risultati delle eventuali sperimentazioni e ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, nonché della relativa onerosità del farmaco autorizzato per il Servizio sanitario nazionale, avrebbe dovuto riconoscere come sicuro ed efficace il farmaco, *"con riferimento all'impiego proposto rispetto a quello autorizzato"*. Infine, il comma 4-quater specificava che l'inserimento provvisorio del medicinale con la nuova indicazione nell'elenco di cui al comma 4 era disposto in attesa che fossero disponibili i risultati delle sperimentazioni cliniche condotte sul farmaco, ma sarebbe diventato definitivo previa valutazione positiva della Commissione tecnico-scientifica dell'AIFA, concernente i profili di sicurezza e la presumibile efficacia del medicinale, sulla base dei dati disponibili delle sperimentazioni cliniche già concluse, almeno di fase seconda.

Questa disciplina introdotta dall'art. 3 decreto-legge n. 36 del 2014 – alquanto macchinosa e, probabilmente, di difficile attuazione pratica, bastando il semplice rifiuto, anche "immotivato" dell'azienda titolare dell'AIC del farmaco a rendere impossibile la registrazione della nuova indicazione di "interesse pubblico" – è stata completamente modificata, in sede di conversione in legge del provvedimento d'urgenza.

Il nuovo testo dell'articolo 3 del decreto legge, risultante dalla legge di conversione (legge 16 maggio 2014, n. 79), consta di due commi.

Il primo comma stabilisce che il 50% delle risorse che confluiscono in apposito fondo AIFA per effetto dell'annuale versamento, da parte delle aziende farmaceutiche, di un contributo pari al 50 per cento delle spese autocertificate, sostenute nell'anno precedente per le attività di promozione dei farmaci (articolo 48, commi 17, 18 e 19 del decreto-legge 269/2003, convertito con modificazioni dalla legge n. 326/2003) è destinato anche *"alla sperimentazione clinica di medicinali per un impiego non compreso nell'autorizzazione all'immissione in commercio"*. Tale destinazione avviene anche *"su richiesta delle regioni e delle province autonome di Trento e di Bolzano o delle società scientifiche nazionali del settore clinico di specifico interesse, sentito il Consiglio superiore di sanità"*.

Il secondo comma dello stesso articolo 3, poi, inserisce il seguente comma 4-bis nell'articolo 1 del decreto-legge n. 536/199, convertito dalla legge n. 648/1996:

"4-bis. Anche se sussista altra alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati, previa valutazione dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) sono inseriti nell'elenco di cui al comma 4, con conseguente erogazione a carico del Servizio sanitario nazionale,

i medicinali che possono essere utilizzati per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza. In tal caso l'Aifa attiva idonei strumenti di monitoraggio a tutela delle sicurezza dei pazienti e assume tempestivamente le necessarie determinazioni". Quest'ultima disposizione, approvata dal Parlamento alla fine del mese di aprile 2014, alcuni giorni prima che la Corte costituzionale pronunciasse la sentenza n. 151 del 2014, giunge dunque a un risultato analogo a quello derivante dall'interpretazione contenuta nella sentenza della Corte costituzionale, ma con un diverso percorso. Secondo l'orientamento della sentenza, infatti, l'espressione "valida alternativa terapeutica" contenuta nel comma 4 non va riferita alle sole caratteristiche tecnico-scientifiche del farmaco, ma include anche un apprezzamento del prodotto dal punto di vista economico finanziario, non potendo, a giudizio della Corte, essere considerato "valida alternativa" un medicinale che per il suo alto costo possa determinare discriminazioni nell'accesso da parte dei pazienti nell'ambito del SSN. L'intervento legislativo, invece, non modificando il testo del comma 4, sembra confermare la tradizionale interpretazione dell'espressione "valida alternativa terapeutica", come riferita alla sole caratteristiche intrinseche, di sicurezza ed efficacia, del medicinale, ma stabilisce che, pur in presenza di altra alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati, un farmaco può essere autorizzato, con onere a carico del SSN, per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, ma comunque conforme a ricerche medico-scientifiche nazionali e internazionali, se tale utilizzazione soddisfa "parametri di economicità e appropriatezza". In sostanza, se è accertato che il medicinale con l'indicazione non autorizzata può essere utilizzato appropriatamente con quella indicazione e che il suo uso risulta vantaggioso economicamente, non è più di ostacolo alla sua erogazione da parte del SSN la circostanza della presenza sul mercato, con quella stessa indicazione, di prodotti tecnicamente equivalenti, ma più onerosi.

13. Richiamandosi espressamente a questa nuova disposizione legislativa, l'Agenzia italiana del farmaco, con determina n. 622 DG/2014 del 23.6.2014, ha provveduto ad inserire nuovamente il medicinale "Bevacizumab-Avastin" nell'elenco dei medicinali previsto dall'art. 1, comma 4, del decreto-legge n.536/1996, convertito nella legge n. 648/1996, per l'indicazione terapeutica "degenerazione maculare correlata all'età" (AMD). Nelle motivazioni del provvedimento non si fa espresso riferimento a considerazioni tecniche in grado di superare il giudizio negativo dell'AIFA sulla sicurezza dell'uso intravitale di Avastin che era stato alla base, due anni prima, della decisione di totale esclusione del prodotto dal predetto elenco, ma si richiama, oltre al parere favorevole della Commissione tecnico-scientifica della stessa AIFA, quello del Consiglio superiore di sanità, che il 15 aprile 2014 (cioè quando era ancora vigente il testo originario dell'articolo 3 del decreto-legge 36/2014) aveva osservato che "*I dati attualmente valutabili dalla comunità scientifica evidenziano che i medicinali LUCENTIS (RANIBIZUMAB) e AVASTIN (BEVACIZUMAB), pur nella diversità strutturale e farmacologica delle molecole, non presentano differenze stati-*

sticamente significative dal punto di vista dell'efficacia e della sicurezza nella terapia della degenerazione maculare senile".

La determina AIFA specificava, altresì, le condizioni per la prescrizione e l'erogazione del bevacizumab – Avastin, prevedendo che il confezionamento in monodose per l'uso intravitale fosse effettuato in farmacie ospedaliere in possesso dei necessari requisiti e nel rispetto delle norme di buona fabbricazione, e che la somministrazione del medicinale dovesse essere effettuata esclusivamente da centri oculistici ad alta specializzazione presso ospedali pubblici individuati dalle Regioni, previo sottoscrizione da parte del paziente del proprio consenso, a seguito di adeguata informativa sull'esistenza di alternative terapeutiche. La delibera prevedeva poi l'attivazione di un registro di monitoraggio a cui allegare la scheda di segnalazione di reazioni avverse.

14. La determina AIFA n. 622 DG/2014 è stata impugnata dinanzi al Tar del Lazio da Novartis Farma Spa, che commercializza in Italia il medicinale Lucentis. Con motivi aggiunti la stessa azienda farmaceutica ha impugnato anche la successiva determina AIFA 79/2015 del 30.1.2015, che ha ribadito il contenuto della precedente, estendendo (in accoglimento della "segnalazione" AS 1166 del 13.1.2015, formulata dall'Autorità garante della concorrenza e del mercato) la possibilità di impiego intravitale di AVASTIN a tutti i centri (pubblici e privati) ad alta specializzazione individuati dalla Regione.

Novartis Farma ha dedotto da un lato violazione delle norme comunitarie in materia di medicinali, dall'altro violazione dell'articolo 1, comma 4-bis del decreto legge n. 536/1996, introdotto dall'articolo 3 del c.d. decreto Lorenzin, nonché eccesso di potere in tutte le sue figure sintomatiche e violazione degli articoli 7 e 10 della legge n. 241/1990.

Il ricorso è stato respinto dal Tribunale amministrativo del Lazio con sentenza n. 299 del 13 gennaio 2016; l'azienda ricorrente ha quindi proposto appello al Consiglio di Stato contro l'Agenzia italiana del farmaco e nei confronti del Ministero della salute, delle Regioni Veneto ed Emilia-Romagna, della Società Oftalmologica Italiana, della Roche S.p.a e del Consiglio superiore di sanità, riproponendo le censure sollevate nel giudizio di primo grado. Con riferimento alla dedotta violazione della disciplina comunitaria il Consiglio di Stato, aderendo alla richiesta della società appellante, si è rivolto alla Corte di giustizia con ordinanza 22.9.2016, n. 5373, proponendo, ai sensi dell'articolo 267 del trattato sul funzionamento dell'Unione europea (TFUE), domanda di pronuncia pregiudiziale vertente sull'interpretazione di alcuni articoli della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, di alcuni articoli e dell'allegato del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali, nonché di un articolo della direttiva 89/105/CEE del Consiglio, del 21 dicembre 1988, riguardante la trasparenza delle misure che regolano la fissazione dei prezzi delle specialità medicinali per uso umano e la loro inclusione nei regimi nazionali di assicurazione malattia.

15. Nel rispondere ai quesiti formulati dal Consiglio di Stato, la Corte di giustizia, con sentenza, del 21 novembre 2018, C-29/17, EU:C:2018:931, ha innanzitutto ricordato che, “conformemente all’articolo 168, paragrafo 7, TFUE, il diritto dell’Unione non pregiudica la competenza degli Stati membri ad impostare i propri sistemi di previdenza sociale e ad adottare, in particolare, norme miranti a disciplinare il consumo dei prodotti farmaceutici, salvaguardando l’equilibrio finanziario dei loro servizi sanitari (sentenza del 22 aprile 2010, *Association of the British Pharmaceutical Industry*, C-62/09, EU:C:2010:219, punto 36)”; tuttavia, in materia di fissazione dei prezzi dei medicinali e di inclusione dei medesimi nell’ambito di applicazione dei regimi nazionali d’assicurazione contro le malattie, nell’esercitare le proprie competenze “gli Stati membri devono rispettare il diritto dell’Unione (sentenza del 2 aprile 2009, *A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite e a.*, da C-352/07 a C-356/07, da C-365/07 a C-367/07 e C-400/07, EU:C:2009:217, punti 19 e 20). La stessa Corte ha poi ricordato che “la normativa dell’Unione in materia di prodotti farmaceutici non vieta né la prescrizione di un medicinale “off-label” né il suo riconfezionamento ai fini di tale uso, ma subordina dette operazioni al rispetto di condizioni stabilite da tale normativa (sentenza del 23 gennaio 2018, *F. Hoffmann-La Roche e a.*, C-179/16, EU:C:2018:25, punto 59).

Conclusivamente, la Corte di Giustizia ha poi dichiarato quanto segue (riferendosi direttamente alle vicende riguardanti Avastin, anziché fare riferimento alle fattispecie astratte evocate dal giudice amministrativo italiano nei propri quesiti):

- “L’articolo 3, punto 1, della direttiva 2001/83/CE (...), come modificata dalla direttiva 2012/26/UE (...) deve essere interpretato nel senso che l’Avastin, dopo essere stato riconfezionato alle condizioni stabilite dalle misure nazionali in causa nel procedimento principale, rientra nell’ambito di applicazione della direttiva 2001/83, come modificata dalla direttiva 2012/26”. A questo riguardo la Corte ha osservato che l’esclusione dall’ambito di applicazione della direttiva 2001/83 prevista dall’articolo 3, punti 1 e 2, riguarda esclusivamente i medicinali “preparati” in farmacia, cioè le formule magistrali e le formule officinali, mentre l’Avastin è un medicinale prodotto industrialmente; inoltre, la norma dell’articolo 101 della direttiva 2001/83, che stabilisce che il sistema di farmacovigilanza deve raccogliere informazioni sugli effetti collaterali negativi derivanti dall’utilizzo del medicinale conformemente alle indicazioni contenute nell’AIC e dall’uso al di fuori di tali indicazioni, sarebbe priva di effetto se l’operazione di riconfezionamento dell’Avastin sottraesse il medicinale all’ambito di applicazione della direttiva.

- “L’articolo 6 della direttiva 2001/83, come modificato dalla direttiva 2012/26, deve essere interpretato che esso non osta a misure nazionali come quella in causa nel procedimento principale, che stabiliscono le condizioni alle quali l’Avastin può essere riconfezionato ai fini del suo impiego per indicazioni terapeutiche in ambito oftalmico non coperte dalla sua autorizzazione all’immissione in commercio”. A questo riguardo la Corte ha ricordato che in una fattispecie analoga a quella del procedimento principale (sentenza dell’11 aprile 2013, *Novartis Pharma*, C-535/11, EU:C:2013:226, punto 42) la stessa Corte aveva dichiarato che il riconfezionamento dell’Avastin ai fini del suo uso *off-label* per il trattamento di patologie oculari non necessita di una nuova AIC, purché tale operazione non determini

una modifica del medicinale e sia effettuata unicamente sulla base di ricette mediche individuali che prescrivano una siffatta operazione. Questa soluzione si spiega con il fatto che l'operazione di riconfezionamento dell'Avastin si colloca a valle dell'immissione in commercio del medicinale, dopo che un medico ne ha prescritto l'impiego in tali condizioni a un paziente, mediante una ricetta individuale. La Corte ha quindi osservato che, qualora venisse accertato che, conformemente alle misure nazionali in causa nel procedimento principale, l'Avastin fosse riconfezionato, sulla base di una ricetta individuale, ai fini del suo uso *off-label* per il trattamento di patologie oculari da parte di una farmacia debitamente abilitata, in vista della sua somministrazione in ambito ospedaliero, una siffatta operazione non richiederebbe il rilascio di un'autorizzazione alla fabbricazione ai sensi della direttiva 2001/83, rientrando nella deroga prevista dall'articolo 41, paragrafo 2, secondo comma della direttiva medesima, che esclude dall'obbligo di tale autorizzazione le preparazioni, le divisioni, i cambiamenti di confezione o di presentazione eseguiti soltanto ai fini della fornitura al dettaglio dei medicinali da farmacisti in farmacia o da altre persone legalmente autorizzate negli stati membri ad eseguire dette operazioni. - *"Gli articoli 3, 25 e 26 del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004 (...), come modificato dal regolamento (UE) n. 1027/2012 (...), devono essere interpretati nel senso che essi non ostano a una misura nazionale che – come quella risultante dall'articolo 1, comma 4 bis del decreto legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante 'Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996, convertito dalla legge del 23 dicembre 1996, n. 648, come modificato dal decreto legge del 20 marzo 2014, n. 36, convertito dalla legge del 16 maggio 2014, n. 79 – autorizza l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) a monitorare medicinali come l'Avastin, il cui impiego per un uso non coperto dall'autorizzazione all'immissione in commercio ("off-label") è posto a carico finanziario del Servizio Sanitario Nazionale (Italia) e, se del caso, ad adottare provvedimenti necessari alla salvaguardia della sicurezza dei pazienti."* A questo riguardo la Corte ha ricordato che il sistema di farmacovigilanza dei medicinali immessi in commercio nell'Unione si estende anche a qualsiasi uso di un medicinale non conforme ai termini della sua AIC e che, per quanto riguarda i medicinali soggetti a procedura centralizzata, il capitolo 3 del titolo II del regolamento n. 726/2004 istituisce taluni meccanismi di farmacovigilanza che coinvolgono le autorità nazionali competenti, sotto il coordinamento dell'EMA⁷.

16. Acquisite le risposte della Corte di Giustizia sulle questioni pregiudiziali, il Consiglio di Stato (Sezione Terza) ha portato a compimento il procedimento principale.

⁷ A commento della sentenza della Corte di Giustizia nella causa C-29/17 si vedano: M. GUIDI, *Il complesso bilanciamento tra le norme della concorrenza dell'Unione europea e la disciplina regolatoria del settore farmaceutico: il caso Avastin-Lucentis*, in *Eurojus*, 2019, n. 3; L. BUSATTA, *Farmaci off-label ed equilibrio interno dei sistemi sanitari: la parola della Corte di Giustizia*, in *DPCE Online*, apr. 2019.

La società appellante ha chiesto al Consiglio di Stato di ritenere non vincolante la decisione della Corte di Giustizia (che ha sostanzialmente ritenuto insussistenti i problemi di incompatibilità della normativa italiana rispetto a quella europea), deducendo che la Corte non avrebbe in realtà risposto ai quesiti, non avendone colto il reale contenuto. Con la sentenza che ha definitivo il giudizio (sentenza 4967/2019, la seconda delle due sentenze richiamate al paragrafo n. 1 delle presenti note) il Consiglio di Stato ha respinto la tesi dell'appellante, osservando che era irrilevante che la Corte di Giustizia UE avesse superato i dubbi di compatibilità con l'ordinamento europeo con elementi diversi da quelli che erano stati prospettati nel rinvio pregiudiziale, effettuando un capovolgimento nella visione della problematica, trattandosi di scelta che *“rientra pacificamente nei poteri di cui la corte europea dispone”*. Il Consiglio ha poi osservato che il provvedimento impugnato assicura *“l'imprescindibile collegamento tra la prescrizione off-label dell'Avastin ed il singolo paziente, così come richiesto dalla Corte di Giustizia”* e che *“viene assicurata anche la sicura tracciabilità degli usi intravitreali del farmaco, in modo da evitare il rischio di abusi, che – comunque – ove dovessero effettivamente verificarsi, sarebbero contrastati e sanzionati nei modi previsti dall'ordinamento”*.

Dopo aver giudicato infondate le doglianze relative all'incompatibilità della normativa nazionale con quella dell'Unione Europea, il Consiglio di Stato ha respinto anche le censure dell'appellante che lamentavano i vizi di erroneità, illogicità, difetto di motivazione della sentenza del Tar in ordine al superamento delle censure su difetto di istruttoria tecnico-scientifica, sull'inidoneità delle evidenze scientifiche poste a supporto dell'affermata sovrapposibilità tra i due farmaci e sulla mancata predeterminazione dei criteri e parametri di valutazione. Al riguardo il Collegio ha affermato che non può essere condiviso l'assunto della mancanza della prova scientifica della sovrapposibilità fra i due farmaci e ha richiamato a tal proposito sia il parere del Consiglio superiore di sanità (che, come si è detto al punto 13, ha dato conto della diversità strutturale e farmacologica dei due principi attivi a base dei medicinali Avastin e Lucentis, ma ha riconosciuto che essi non presentano differenze statisticamente significative dal punto di vista dell'efficacia e della sicurezza nella terapia della degenerazione maculare senile, tenuto conto dei risultati dei diversi studi clinici che hanno confrontato i due farmaci: CATT-1 (2011), CATT-2 (2012), IVAN (2012), MANTA (2013) e GEFAL (2013)), sia quello della Commissione tecnico-scientifica dell'AIFA. Il Consiglio di Stato ha poi osservato che all'unico vero rischio aggiuntivo in caso di somministrazione di Avastin, cioè il maggior rischio di contaminazione derivante dal frazionamento del prodotto, l'AIFA ha posto rimedio con tutte le cautele assunte in sede amministrativa, adottando le necessarie prescrizioni.

Il Consiglio di Stato ha altresì osservato che la pretesa di parte appellante di sindacare l'attendibilità degli studi presi in considerazione dal CSS e da AIFA *“integra un non consentito sconfinamento nel merito, riservato alla discrezionalità tecnico amministrativa”* e che *“la logicità e congruità della scelta dell'AIFA trova conferma implicita nella decisione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità che ha ritenuto Avastin intraoculare un farmaco essenziale per l'umanità”*. (L'OMS ha per la prima volta inserito il bevacizumab fra i farmaci “essenziali” nella 18^a lista, compilata nell'aprile 2013).

La sentenza ricorda, inoltre, che la problematica relativa alla sovrapposibilità dei due farmaci ha dato luogo a contenzioso anche in relazione alla disciplina della concorrenza e che secondo l'Autorità garante della concorrenza e del mercato (come si dirà più esaurientemente più avanti), è stata posta in essere un'intesa anticoncorrenziale anche mediante un'attività di "artificiosa differenziazione" dei due prodotti, pesantemente sanzionata dalla stessa AGCM.

Infine, il giudice d'appello ha respinto anche l'ultima doglianza di Novartis Farma, di carattere procedimentale, rilevando che l'art. 7 della legge n. 241/1990 prevede la comunicazione dell'avvio del procedimento ai soggetti nei confronti dei quali il provvedimento finale è destinato a produrre effetti diretti e a quelli che per legge debbono intervenire; nella fattispecie, fra tali soggetti non può includersi Novartis Farma, che non commercializza Avastin (oggetto dell'impugnata determina dell'Agenzia), ma il diverso medicinale Lucentis.

L'appello di Novartis Farma è stato pertanto respinto *in toto* e l'appellante è stata condannata a rifondere le spese alle parti appellate.

17. Alla luce di queste ultime vicende dovrebbe ormai essere caduto ogni dubbio sia sulla compatibilità della vigente normativa italiana in materia di uso *off-label* di medicinali, (anche) con onere a carico del Servizio sanitario nazionale, con il diritto dell'Unione europea, sia sulla piena legittimità dell'uso intravitale di Avastin, per il trattamento della degenerazione maculare senile, pur se non ancora "coperto" dalle indicazioni terapeutiche contenute nell'AIC del medicinale, sia, infine, sulla sicurezza di tale trattamento per i pazienti, equiparabile a quella dei più costosi medicinali autorizzati per l'AMD.

Certo è che, volgendo lo sguardo a quanto accaduto negli ultimi anni, è difficile allontanare la sensazione che le difficoltà a lungo fraposte all'uso intravitale di bevacizumab siano state prevalentemente legate non a motivazioni legali o tecnico-scientifiche, ma alla forte resistenza di interessi privati, scarsamente sensibili nei confronti delle esigenze del Servizio sanitario nazionale e degli stessi pazienti.

18. Tale sensazione diviene ancora più forte se si considerano gli accertamenti condotti sulla vicenda dall'Autorità garante della concorrenza e del mercato⁸, le determinazioni dalla stessa assunte e l'esito finale del contenzioso amministrativo che ne è scaturito.

Con provvedimento n. 24207 del 6.2.2013 l'Autorità garante della concorrenza e del mercato (AGCM) deliberava "l'avvio dell'istruttoria ai sensi dell'articolo 14 della legge n. 287/90,

⁸ Sull'azione scolta dall'AGCM sul caso Avastin – Lucentis e, più in generale, nel campo dell'industria farmaceutica si veda il volume di L. ARNAUDO, G. PITRUZZELLA, *La cura della concorrenza. L'industria farmaceutica fra diritti e profitti*, Roma, Luiss University Press, 2019, che, da un punto di osservazione privilegiato (essendo, come è noto, i due autori, rispettivamente, funzionario e ex Presidente della stessa Autorità), focalizza l'attenzione sui due contrapposti diritti, quello del cittadino di poter accedere ai migliori trattamenti terapeutici, e quello delle imprese farmaceutiche di vedere tutelati i propri investimenti e i propri brevetti.

nei confronti delle società Novartis AG, F.Hoffmann La Roche Ltd., Genentec Inc., Novartis Farma S.p.a. e Roche S.p.a. per accertare l'esistenza di violazioni dell'articolo 101 del TFUE" (il quale così dispone al paragrafo 1: "Sono incompatibili con il mercato interno e vietati tutti gli accordi tra imprese, tutte le decisioni di associazioni di imprese e tutte le pratiche concordate che possano pregiudicare il commercio tra Stati membri e che abbiano per oggetto o per effetto di impedire, restringere o falsare il gioco della concorrenza all'interno del mercato interno ed in particolare quelli consistenti nel:

- a) fissare direttamente o indirettamente i prezzi d'acquisto o di vendita ovvero altre condizioni di transazione;*
- b) limitare o controllare la produzione, gli sbocchi, lo sviluppo tecnico o gli investimenti;*
- c) ripartire i mercati o le fonti di approvvigionamento;*
- d) applicare, nei rapporti commerciali con gli altri contraenti, condizioni dissimili per prestazioni equivalenti, così da determinare per questi ultimi uno svantaggio nella concorrenza;*
- e) subordinare la conclusione di contratti all'accettazione da parte degli altri contraenti di prestazioni supplementari, che, per loro natura o secondo gli usi commerciali, non abbiano alcun nesso con l'oggetto dei contratti stessi").*

La decisione veniva assunta dopo che all'Autorità erano pervenute, da parte dell'Associazione italiana unità dedicate autonome private di day surgery (Aiudapds) e della Società Oftalmologica Italiana (SOI), segnalazioni relative ad una presunta intesa anticoncorrenziale esistente tra società dei gruppi Roche e Novartis, e dopo che gli elementi successivamente acquisiti da AGCM avevano confermato che i comportamenti aziendali erano suscettibili di configurare una intesa restrittiva della concorrenza nel mercato delle cure destinate alle patologie della vista. Prima dell'adozione del provvedimento di avvio dell'istruttoria l'Autorità ha acquisito elementi anche da rappresentanti del Ministero della salute, in apposita audizione.

Durante il procedimento istruttorio l'AGCM ha effettuato verifiche ispettive presso le sedi delle società Roche S.p.a., Novartis Farma S.p.a e Alcon italia S.p.a, che fa parte del gruppo Novartis; ha tenuto audizioni di rappresentanti delle Regioni Emilia Romagna e Veneto, che avevano chiesto di partecipare al provvedimento, delle due associazioni da cui erano partite le segnalazioni (Aiudapds e SOI), dell'Agenzia italiana del farmaco e delle società Roche Ltd, Genentech Inc. e Roche S.p.a.; ha richiesto informazioni alle società predette, alla Novartis AG, alla Novartis Farma S.p.a e ad altre società farmaceutiche operanti in Italia, all'IMS Health S.p.a all'Agenzia europea dei medicinali (EMA).

A conclusione dell'istruttoria l'Autorità garante della concorrenza e del mercato, nella sua adunanza del 27 febbraio 2014, ha adottato il provvedimento 24823, deliberando:

"a) che le società F. Hoffmann-La Roche Ltd., Novartis AG, Novartis Farma S.p.a., Roche S.p.a. hanno posto in essere un'intesa orizzontale della concorrenza in violazione dell'articolo 101 TFUE:

b) che le società F. Hoffmann-La Roche Ltd., Novartis AG, Novartis Farma S.p.a., Roche S.p.a. si astengano in futuro dal porre in essere comportamenti analoghi a quelli oggetto dell'infrazione accertata;

c) che, in ragione della gravità e durata delle infrazioni di cui al punto a) alle società F.Hoffmann-La Roche Ltd., Novartis AG, Novartis Farma S.p.a., Roche S.p.a. vengano applicate sanzioni amministrative pecuniarie rispettivamente pari a:

- per F. Hoffmann-La Roche Ltd. E Roche S.p.a., in solido, 90.593.369 euro;

- per Novartis AG e Novartis Farma S.p.a, in solido, 92.028.750 euro”.

Dopo un'ampia e analitica ricostruzione dei comportamenti aziendali, l'Autorità ha osservato che le evidenze dimostrano che Roche Ltd e Novartis Ag, anche attraverso le controllate Roche S.p.a. e Novartis Farma S.p.a. “hanno posto in essere una concertazione pervasiva e continuata volta a ottenere una ‘differenziazione’ artificiosa dei farmaci Avastin e Lucentis, manipolando la percezione dei rischi dell'uso in ambito oftalmico di Avastin. Ciò è avvenuto con l'obiettivo di una illecita massimizzazione dei rispettivi introiti – introiti derivanti, nel caso del gruppo Novartis, dalla vendita diretta di Lucentis e dalla partecipazione del 33% detenuta in Roche, nel caso del gruppo Roche dalle royalties ottenute sulle stesse tramite la propria controllata Genentech – e un'incidenza diretta sull'equilibrio della spesa sanitaria, sia in ambito pubblico che privato. Le condotte delle imprese citate sono da ricondurre a un'intesa unica e complessa, contraria all'articolo 101, lettera c, TFUE”⁹.

19. Le quattro società sanzionate impugnavano autonomamente il provvedimento dell'AGCM, dinanzi al Tar del Lazio, il quale riuniva i ricorsi e li respingeva con sentenza 2 dicembre 2014, n. 12168. Le società proponevano, allora, singoli appelli al Consiglio di Stato.

⁹ Per l'AGCM i medicinali Lucentis e Avastin usato per via intravitale per patologie oculari fanno parte dello stesso mercato, anche se soltanto il primo è dotato di AIC con indicazioni terapeutiche oftalmiche. A tal riguardo l'autorità rileva che “una pluralità di elementi induce a ritenere che il mercato rilevante del prodotto sia definibile come quello dei farmaci per la cura di patologie della vista dovute a disordini vascolari oculari. Al proposito la documentazione istruttoria mostra come siano le stesse imprese Parti – oltre ai concorrenti nuovi entranti – a considerare Avastin e Lucentis in diretta concorrenza tra loro, raffrontandoli in termini di punti percentuali nel contesto di diversi mercati nazionali (...). Anche nella prospettiva della interscambiabilità/sostituibilità dei prodotti dal punto di vista del consumatore – che, come noto, costituisce il criterio generale di definizione del mercato rilevante ai fini della disciplina antitrust – nella prassi medica diffusasi a livello mondiale Avastin e Lucentis vengono considerati fra loro terapeuticamente interscambiabili” (§ 179 e 180 del provvedimento 24823).

Queste argomentazioni dell'AGCM non sono state unanimemente condivise. Si veda, in particolare, G. GUERRA, *La commercializzazione di farmaci a confronto con gli usi off-label: il difficile bilanciamento tra tutela della salute e concorrenza*, in *Politiche sanitarie*, 2014, 15 (2), pp. 99-108, dove si afferma che “appare discutibile, o quanto meno degno di riflessione, il modo in cui L'Agcm individua il mercato cui afferiscono i due farmaci (...), tenuto conto che l'Avastin frazionato nelle farmacie ospedaliere è “totalmente diverso da quello che, a prima vista e con riguardo solamente la principio attivo in uso, si considera off-label”, con conseguenze rilevanti in punto di mantenimento della sicurezza del prodotto.

Come però si vedrà subito appresso, né la Corte di Giustizia, nel rispondere alle questioni pregiudiziali sollevate dal Consiglio di Stato, né lo stesso Consiglio di Stato hanno contraddetto la ricostruzione del “mercato rilevante” fatta dall'AGCM.

Con ordinanza 11 marzo 2016, n. 966, la Sezione Sesta del Consiglio di Stato, dopo aver riunito i ricorsi, disponeva la sospensione del giudizio e ordinava la trasmissione degli atti alla Corte di Giustizia dell'Unione Europea, ai sensi dell'articolo 267, comma 3, TFUE, ponendo alcuni quesiti sulla corretta interpretazione dell'articolo 101 dello stesso Trattato.

20. La Corte di Giustizia UE si è espressa in ordine ai quesiti formulati dal Consiglio di Stato con sentenza 23 gennaio 2018, nella causa C-179/16, formulando queste dichiarazioni conclusive:

“L'articolo 101 TFUE dev'essere interpretato nel senso che, ai fini dell'applicazione di tale articolo, un'autorità nazionale garante della concorrenza può includere nel mercato rilevante, oltre ai medicinali autorizzati per il trattamento delle patologie di cui trattasi, un altro medicinale la cui autorizzazione all'immissione in commercio non copra detto trattamento, ma che è utilizzato a tal fine e presenta quindi un rapporto concreto di sostituibilità con i primi. Per determinare se sussista un siffatto rapporto di sostituibilità, tale autorità deve – sempreché le autorità o i giudici competenti a tal fine abbiano condotto un esame della conformità del prodotto in questione alle disposizioni vigenti che ne disciplinano la fabbricazione o la commercializzazione – tener conto del risultato di detto esame, valutandone i possibili effetti sulla struttura della domanda e dell'offerta”.

“L'articolo 101, paragrafo 1, TFUE dev'essere interpretato nel senso che un'intesa convenuta tra le parti di un accordo di licenza relativo allo sfruttamento di un medicinale la quale, al fine di ridurre la pressione concorrenziale sull'uso di tale medicinale per il trattamento di determinate patologie, miri a limitare le condotte di terzi consistenti nel promuovere l'uso di un altro medicinale per il trattamento delle medesime patologie, non sfugge all'applicazione di tale disposizione per il motivo che tale intesa sarebbe accessoria a detto accordo”.

“L'articolo 101, paragrafo 1, TFUE dev'essere interpretato nel senso che costituisce una restrizione della concorrenza «per oggetto», ai sensi di tale disposizione, l'intesa tra due imprese che commercializzano due medicinali concorrenti, avente ad oggetto – in un contesto segnato dall'incertezza delle conoscenze scientifiche – la diffusione presso l'Agenzia europea per i medicinali, gli operatori sanitari e il pubblico, di informazioni ingannevoli sugli effetti collaterali negativi dell'uso di uno di tali medicinali per il trattamento di patologie non coperte dall'autorizzazione all'immissione in commercio di quest'ultimo, al fine di ridurre la pressione concorrenziale derivante da tale uso sull'uso dell'altro medicinale”.

“L'articolo 101 TFUE dev'essere interpretato nel senso che una siffatta intesa non può giovare dell'esenzione prevista al paragrafo 3 di tale articolo”(il quale prevede una deroga al disposto del paragrafo 1 così formulata:

*“3. Tuttavia, le disposizioni del paragrafo 1 possono essere dichiarate inapplicabili:
- a qualsiasi accordo o categoria di accordi fra imprese,*

- a qualsiasi decisione o categoria di decisioni di associazioni di imprese, e
- a qualsiasi pratica concordata o categoria di pratiche concordate,
che contribuiscano a migliorare la produzione o la distribuzione dei prodotti o a promuovere il progresso tecnico o economico, pur riservando agli utilizzatori una congrua parte dell'utile che ne deriva, ed evitando di:
- a) imporre alle imprese interessate restrizioni che non siano indispensabili per raggiungere tali obiettivi;
 - b) dare a tali imprese la possibilità di eliminare la concorrenza per una parte sostanziale dei prodotti di cui trattasi.)¹⁰.

21. Dopo l'acquisizione delle risposte della Corte di Giustizia, il 28 settembre 2018 è ripresa la causa dinanzi alla Sezione Sesta del Consiglio di Stato. La causa stessa ha però subito un ulteriore rinvio, su richiesta dei difensori delle parti, in attesa della sentenza della Corte di giustizia sulla diversa questione pregiudiziale rimessa alla Corte di giustizia U.E. dalla Sezione Terza del Consiglio di Stato con ordinanza del 22.9.2016, n. 5373, sopra richiamata al paragrafo n. 14.

Quindi, nel decidere gli appelli riuniti presentati contro le sentenze del Tar Lazio che avevano rigettato i ricorsi avverso il provvedimento AGCM n. 24823 del 2014, la Sezione Sesta del Consiglio di Stato ha potuto avvalersi anche delle interpretazioni fornite alla Corte di Giustizia (su alcuni articoli della direttiva 2001/83 e del regolamento (CE) 726/2004) con la citata sentenza del 21.11. 2018, emessa nella causa C-29/17, riportate al paragrafo 15 delle presenti note.

La causa presso la Sezione Sesta del Consiglio di Stato è stata trattenuta in decisione, dopo la discussione delle parti, nella pubblica udienza del 29 novembre 2018 e decisa nelle camere di consiglio del 29 novembre 2018 e 29 gennaio 2019 (Sentenza n. 4990/2019, la prima delle sentenze citate in apertura di queste note).

Come ricordato nella sentenza, secondo le società appellanti, l'Autorità garante della concorrenza e del mercato avrebbe errato sia nel definire il mercato rilevante, avendo trascurato il contesto legale e regolatorio di riferimento che non ammetteva una generale sostituibilità di mercato di farmaci utilizzati *off-label* con farmaci dotati di AIC in relazione

¹⁰ Per commenti alla sentenza della Corte si possono vedere: M. TODINO, N. COLOMBO, *Case C-179/16 Hoffmann-La Roche: By Object Restrictions Still Better Pills to Swallow? A Close Watch on the Pharmaceutical Sector*, in *Journal of European Competition Law and Practice*, 6 giugno 2018, pp. 376-378; M. HERZ, J. LINDEBOOM, *Art 101(1) TFEU: A Bitter Pill for Hoffmann-La Roche*, in *European Law Blog*, 26 febbraio 2018; A. PARZIALE, *Competition law implications of off-label uses of medicines: F. Hoffmann-La Roche Ltd and others v. Autorità Garante della concorrenza e del mercato (AGCM)*, in *European competition law review*, 2018, pp. 231-236; M. GUIDI, *Il complesso bilanciamento*, cit.; R. PARDOLESI, *Farmaco dedicato e farmaco off-label sostituibile, gruppi farmaceutici coordinati, obblighi di farmaco-vigilanza e informazioni distorsive: gli intrecci del caso Avastin-Lucentis*, in *Il Foro Italiano*, 2018, IV, 141, V, 136; I. PICCIANO, *La Corte di giustizia afferma che un'intesa volta a limitare l'uso off-label dell'Avastin in ambito oftalmico a favore del Lucentis potrebbe costruire una restrizione della concorrenza "per oggetto"*, in *I Contratti*, 2018, n. 2, pp. 239-241; A. ROSANO, *F. Hoffmann-La Roche Ltd e altri: le informazioni ingannevoli possono nuocere alla salute e alla concorrenza*, in *European Papers*, 13 giugno 2018.

alle medesime indicazioni terapeutiche, sia nell'ipotizzare una relazione competitiva tra le imprese appellanti all'interno dell'ipotizzato mercato rilevante, nonostante i rapporti giuridici esistenti fra le stesse.

Il Consiglio di Stato ha respinto queste censure.

Con riferimento al primo aspetto, il Collegio ha innanzitutto richiamato le precisazioni contenute nella sentenza della Corte di Giustizia 21.11.2018, nella causa C-29/17, secondo le quali la normativa dell'Unione in materia di prodotti farmaceutici non vieta né la prescrizione di un medicinale né il suo riconfezionamento ai fini di tale uso, ma subordina dette operazioni al rispetto di condizioni stabilite da tale normativa. Il Consiglio di Stato ha quindi, ricordato che, secondo la stessa Corte, il riconfezionamento dell'Avastin alle condizioni previste dalle misure nazionali non necessita né di un'AIC, allorché tale operazione è prescritta da un medico mediante una ricetta individuale ed è effettuata da farmacisti ai fini della somministrazione del medicinale in ambiente ospedaliero, né di un'autorizzazione alla fabbricazione, essendo l'operazione inquadrabile nella fattispecie derogatoria prevista dall'articolo 40, paragrafo 2, secondo comma, della direttiva 2001/83/CE (secondo cui, come già ricordato, tale autorizzazione non è richiesta per le preparazioni, le divisioni, i cambiamenti di confezione o di presentazione, eseguiti soltanto ai fini della fornitura al dettaglio dei medicinali da farmacisti in farmacia o da altre persone legalmente autorizzate negli Stati membri a eseguire dette operazioni). Per quanto attiene, poi, alla inclusione nello stesso mercato di un farmaco dotato di AIC e di un farmaco utilizzato *off-label* per la cura della medesima patologia il Consiglio di Stato ha ricordato che *“la Corte di Giustizia ha chiarito che il mercato rilevante ai fini dell'applicazione dell'articolo 101, paragrafo 1, del TFUE, è tale da includere i medicinali utilizzabili per le stesse indicazioni terapeutiche, poiché i medici prescriventi sono mossi principalmente da considerazioni di opportunità terapeutica e di efficacia dei medicinali”*.

Il Collegio ha poi escluso che l'Autorità garante della concorrenza e del mercato abbia esorbitato dalle proprie competenze, richiamando, al riguardo, ancora la sentenza della Corte di giustizia, 23 gennaio 2018, in C-179/16, che ha chiarito che lo stato di incertezza, in quel momento esistente, in merito alla liceità delle condizioni di riconfezionamento e di prescrizione dell'Avastin per il trattamento di patologie oftalmiche *“non ostava a che l'AGCM, ai fini dell'applicazione dell'articolo 101, paragrafo 1, TFUE, concludesse che tale prodotto rientrava nello stesso mercato di un altro medicinale la cui AIC copre specificamente tali indicazioni terapeutiche”*.

Con riferimento all'altro profilo della censura proposta dagli appellanti, il Consiglio di Stato ha affermato che *“Non è consentito alle parti concertare comportamenti elusivi dei divieti antitrust per il solo fatto di essere avvinte da un rapporto contrattuale di per sé lecito. Viene qui contestato non già di aver stipulato un accordo commerciale verticale di licenza relativo a Lucentis, bensì di aver posto in essere, con l'apparente copertura formale dell'accordo di licenza, condotte che si pongono al di fuori dell'ambito applicativo dello stesso e che esulano dalla sua esecuzione, avendo peraltro ad oggetto un farmaco diverso da quello licenziato”*.

Con ulteriori ordini di motivi, le appellanti hanno contestato, questa volta in fatto, la tesi, sostenuta dall'Autorità e avallata nella sentenza di primo grado, secondo cui le imprese interessate avrebbero concertato fra loro per "manipolare la percezione dei rischi", connessi all'uso non autorizzato di Avastin, differenziando "artificiosamente" due medicinali che sarebbero in realtà pienamente equivalenti (e quindi fra loro sostituibili) sotto il profilo dell'efficacia e sicurezza nel trattamento dei disordini vascolari oculari.

Al riguardo il Consiglio di Stato ha osservato che *"Nel caso in esame, gli elementi di prova raccolti dimostrano l'esistenza tra i gruppi Roche e Novartis di plurimi contatti finalizzati ad una precisa strategia anticompetitiva: quella di enfatizzare i rischi derivanti dall'uso intravitale del meno costoso Avastin a fronte della maggior sicurezza di Lucentis, abusando del contesto regolatorio in cui mentre Lucentis disponeva di apposita AIC per usi oftalmici, per Avastin non erano invece mai state richieste registrazioni corrispondenti da parte del suo Marketing Authorisation Holder (MAH)"*. Precisa poi il Collegio che il coordinamento fra imprese ha avuto per oggetto: la modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) presso Ema; *"le reazioni da tenere nei confronti degli organi di stampa e degli interlocutori istituzionali nel momento in cui era stata tentata l'introduzione di una normativa volta a sostenere gli usi oftalmici di Avastin (è chiaro, qui, il riferimento alle vicende del c.d. decreto-legge Balduzzi, di cui si è detto al paragrafo 7); la strategia per contenere le reazioni provenienti da più parti circa la sproporzione dei costi delle terapie oftalmiche a base di Avastin e Lucentis.*

A questa affermazione il Consiglio di Stato ha fatto seguire l'elencazione delle *"fonti di prova"* di questo *"scenario collusivo"*, formata soprattutto da scambi di lettere di posta elettronica e di messaggi fra i vertici di Roche S.p.a e di Novartis Farma, da cui emerge anche il coinvolgimento delle due società straniere (Novartis AG e F. Hoffmann-La Roche Ltd).

Osserva, ancora, il Collegio che *"al fine di impedire che le applicazioni off-label di Avastin erodessero quelle on-label di Lucentis, dalle quali sia Roche che Novartis attendevano i propri maggiori utili, le stesse hanno concordato le modalità con cui condizionare collusivamente le preferenze di consumo dei soggetti responsabili delle scelte terapeutiche"* e aggiunge che *"in tale contesto trova agevole spiegazione l'apparente anomalia per cui, nonostante le aspettative generate sin dalle sue prime applicazioni per il trattamento della AMD, né Genentech, in quanto MAH del farmaco negli USA, né Roche, in quanto MAH nella UE hanno mai provveduto a richiedere alle autorità competenti la registrazione (di) Avastin per indicazioni terapeutiche in tal senso: la relevantissima progressione degli importi delle royalties versate da Novartis al Gruppo Roche (attestate dalle tabelle allegate dall'Autorità non contestate dalla controparte) in virtù dell'accordo di licenza prevaleva sul tipico interesse di un MAH ad ampliare quanto più possibile le vendite del proprio farmaco, ottenendo un'estensione delle sue applicazioni terapeutiche (va pure considerato che Novartis detiene una rilevante partecipazione azionaria in Roche, oltre il 33%, in virtù della quale realizza ulteriori guadagni in termini di compartecipazione agli utili)"*.

Quanto all'ulteriore ordine di motivi d'appello, che imputavano al giudice di primo grado di aver omesso di pronunciarsi sul motivo di ricorso relativo alla dedotta estraneità, rispetto all'illecito ascritto, sia di Novartis AG (essendo questa una holding di ultima istanza quotata in borsa), sia di F.Hoffmann-La Roche (in quanto le presunte condotte anticoncorrenziali sarebbero state poste in essere esclusivamente dalla filiale italiana Roche S.p.a.), il Consiglio di Stato rileva che il coinvolgimento delle società madri dei due gruppi Roche e Novartis è attestato dalle varie "Questions and Answers" predisposte per organizzare le condotte nei confronti di organi di stampa o di autorità con riferimento ai risultati degli studi comparativi dipendenti, nonché da comunicazioni e da riunioni di gruppi di lavoro appositamente istituiti a livello sovranazionale.

Anche i motivi con cui le appellanti hanno contestato le modalità di computo della sanzione, ed in particolare la gravità dell'infrazione, la durata dell'intesa, la delimitazione del fatturato rilevante per determinare l'importo base della sanzione, l'applicazione delle aggravanti e la violazione del canone della proporzionalità, sono stati rigettati dal Consiglio di Stato, il quale ha, fra l'altro, osservato: che il numero di anni dell'infrazione è stato correttamente calcolato, a partire dal mese di giugno dell'anno 2011, data in cui è stata avviata la procedura dinanzi a EMA per ottenere la modifica del RCP di Avastin e le conseguenti comunicazioni ufficiali, fino alla data di chiusura del procedimento dell'AGCM (27 febbraio 2014), *"tenuto conto che nel corso del periodo di osservazione non era emerso alcun comportamento o atto significativo della cessazione della pratica concordata"*; che l'importo della sanzione non appare sproporzionato, considerato anche che la qualificazione di "estrema gravità" dell'infrazione *"appare giustificata anche in ragione del bene giuridico messo in pericolo (l'assistenza farmaceutica e il diritto alla salute)"*; che, in termini percentuali, le sanzioni inflitte ai due gruppi risultano ampiamente inferiori all'1% dei rispettivi fatturati, mentre il limite edittale fissato dalla legge è pari al 10% del fatturato totale delle imprese coinvolte.

Infine, anche le censure relative all'omessa valutazione dell'elemento soggettivo sono state respinte dal Collegio, che ha osservato che l'esistenza dell'elemento soggettivo della concertazione *"si desume in via indiziaria da elementi oggettivi quali la durata, l'uniformità e il parallelismo dei comportamenti, l'esistenza di plurimi contatti fra le imprese, gli impegni, ancorché generici e apparentemente non univoci, di strategie e politiche comuni, i segnali e le informative reciproche"*.

Il Consiglio di Stato ha, quindi, integralmente respinto i ricorsi in appello, condannando le appellanti al pagamento delle spese del secondo grado di giudizio.

22. Possiamo, ora, ritenere che, a seguito del nuovo assetto normativo che disciplina i casi di inclusione di medicinali off-label nell'elenco dei farmaci utilizzabili con onere a carico del Servizio sanitario nazionale e della definizione, con le richiamate sentenze del Consiglio di Stato, dei due principali filoni di contenzioso apertisi su questa materia a partire dall'anno 2014, non vedremo più ripetersi, in futuro, vicende analoghe a quelle che hanno caratterizzato il "caso" Avastin-Lucentis?

È difficile dare una risposta certa a questa domanda, soprattutto se si tiene conto della caparbieta con cui aziende farmaceutiche multinazionali hanno dimostrato di voler far valere i propri interessi, anche al di là del lecito e a discapito delle esigenze della collettività. C'è comunque da rilevare che rimane tuttora aperto il dibattito sulla stessa accettabilità, sul piano teorico (visto che su quello del diritto positivo i margini di dubbio sono ormai molto ristretti), dell'impiego *off-label* di un medicinale, soprattutto quando esso avviene a carico del sistema pubblico, nel contesto di un quadro normativo che individua proprio nell'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dalla competente autorità il pilastro principale dell'intera disciplina di settore. A questo riguardo non si può non segnalare come l'ex direttore dell'Agenzia italiana del farmaco, una volta terminato il suo incarico nel novembre 2016, abbia pubblicamente mostrato di essersi iscritto con decisione fra i critici dell'uso *off-label* dei farmaci (Luca Pani, *Lo strano caso Avastin Lucentis*, cit.),¹¹ con ciò facendo luce anche sui comportamenti tenuti dall'AIFA nel corso del 2012. All'autore di queste note sembra, invece, che tale uso debba essere salvaguardato e considerato con (prudente) favore. Quando, infatti, è sottoposto a condizioni e limiti idonei, come quelli

¹¹ Scrive Pani nel capitolo 2, paragrafo 2.1, del volume che *"Unico esempio al mondo, l'ordinamento del nostro Paese, in conseguenza di un'altra deriva antiscientifica di contaminazione del piano scientifico e clinico con ingerenze politiche (...), deroga a un principio generale in materia, secondo cui l'impiego di un farmaco da parte del medico e l'autorizzazione all'immissione in commercio per le medesime modalità di somministrazione, dosaggio o indicazioni terapeutiche di utilizzo"*.

Per quanto riguarda l'allarme sulla *"deriva antiscientifica di contaminazione del piano scientifico e clinico con ingerenze politiche"*, sarà bene ricordare, invece, che il legislatore, con lungimiranza, ha subordinato l'inserimento di un farmaco *off-label* nella lista dei farmaci erogabili a carico del S.S.N alla ricorrenza di precisi presupposti e al giudizio tecnico favorevole della stessa autorità tecnico-scientifica competente in materia di valutazione del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali (Commissione tecnico-scientifica/AIFA). La prova, poi, che anche in concreto il meccanismo creato dal legislatore ponga la decisione tecnica al riparo da pressioni di diverso genere, è data dalla constatazione che nel 2012 l'AIFA ha eliminato Avastin dalla lista- e ha poi anche confermato tale eliminazione - sulla base di autonome valutazioni, sebbene queste ultime non fossero condivise, già allora, da una cospicua parte del mondo scientifico.

Quanto, poi, alla supposta "unicità" del caso italiano, è sin troppo agevole confutare questa perentoria affermazione ricorrendo agli stessi dati reperibili nel già menzionato volume di Pani, in cui si legge (ai paragrafi 2.4 e 2.5 del capitolo 2) che: l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) francese, ha raccomandato la temporanea utilizzazione di Avastin in una indicazione al di fuori della sua autorizzazione di immissione sul mercato (raccomandazione resa operativa da settembre 2015); nella stessa Francia per due volte è già intervenuto il Consiglio di Stato per respingere la pretesa industriale di far venir meno la raccomandazione e i suoi presupposti giuridici; nei Paesi Bassi, sulla base delle evidenze cliniche secondo cui bevacizumab e ranibizumab sono ugualmente efficaci e sicuri nel trattamento della degenerazione maculare legata all'età, gli operatori sanitari considerano Avastin il farmaco di prima scelta; nella nuova lista OMS dei farmaci essenziali approvata nell'aprile 2013 Avastin è stato inserito quale unico farmaco anti-VEGF riconosciuto nella sezione dei preparati oftalmici.

Proprio con riferimento alla decisione OMS, Pani ricorda che l'AIFA ha dimostrato apertamente la sua perplessità al riguardo, in particolare per il fatto che tale decisione fosse basata sulla valutazione di tre esperti, due dei quali erano contrari e uno, in sospetto conflitto di interessi, a favore dell'inclusione di bevacizumab nell'elenco dei farmaci essenziali. Sul punto, G. TRAVERSA, A. CLAVENNA, *Lo strano caso dell'articolo di Luca Pani*, in *Ricerca & Pratica* 2017, p. 265 rilevano che Pani omette di dire che *"la decisione di inserire il bevacizumab nella lista dei farmaci essenziali è stata presa all'unanimità dal comitato di esperti che ha lavorato all'elaborazione della lista, oltre naturalmente ad essere approvata dagli organismi di direzione dell'OMS"*, e neppure ricorda che anche nella nuova lista dei farmaci essenziali (la XX) rilasciata nel 2007 è stata confermata la presenza del bevacizumab come unico farmaco anti VEGF (La situazione non è cambiata neppure con riferimento alla XXI lista, pubblicata nel luglio 2019).

che, nel tempo, il legislatore italiano ha saputo individuare, ed è sostenuto da dati scientifici accreditati, l'uso di un medicinale al di fuori delle indicazioni terapeutiche autorizzate è un "elemento di chiusura" dell'impianto di assistenza farmaceutica, che riesce a garantire una cura efficace (e sostenibile, quando effettuata in regime di Servizio sanitario nazionale) anche in situazioni in cui è carente, per ragioni economiche, l'interesse industriale a coprire una determinata area terapeutica attraverso lo strumento ordinario dell'autorizzazione all'immissione in commercio.