



Continua la saga *Avastin/Lucentis*. L'Avvocato Generale *Saugmandsgaard Øe* si esprime in favore dell'ammissibilità per il diritto dell'Unione del rimborso a carico del Servizio Sanitario Nazionale dell'utilizzo *off-label* dell'*Avastin*

📅 08/08/2018

📖 GLOBALLY MINDED, PROSPETTIVE

Roberto A. Jacchia

In data 25 luglio 2018 l'Avvocato Generale *Saugmandsgaard Øe* ha pubblicato le proprie Conclusioni nella

Causa C-29/17, *Novartis Farma*, in merito alla compatibilità con la normativa europea in materia di immissione in commercio dei medicinali¹ della presa in

¹ Si vedano in particolare: la Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GUUE L 311 del 28.11.2001), come modificata dalla Direttiva 2012/26/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 25 ottobre 2012, per quanto riguarda la farmacovigilanza (GUUE L 299 del 27.10.2012); il Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che



carico da parte del Servizio Sanitario Nazionale italiano (SSN) dell'utilizzo *off-label* del farmaco Avastin.

La domanda di pronuncia pregiudiziale era stata presentata dal Consiglio di Stato nell'ambito di una controversia tra l'impresa farmaceutica *Novartis Farma Spa* (Novartis) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), in merito alla legittimità delle decisioni con le quali quest'ultima aveva incluso nell'elenco delle specialità medicinali erogabili a totale carico del SSN del medicinale *Avastin*, per impieghi terapeutici che non figuravano nella sua autorizzazione all'immissione in commercio (AIC). Vale la pena di ricostruire sommariamente i fatti della causa principale, in quanto suscettibili di produrre dei riflessi indiretti su un diverso aspetto della vicenda *Avastin/Lucentis* che, come si è riferito in un recente articolo², si trova prossimo all'epilogo giudiziario nazionale.

Novartis è titolare dell'AIC per il farmaco *Lucentis*, autorizzato con procedura centralizzata dalla Commissione Europea e dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) per il trattamento di una grave malattia oftalmica (*Age-related Macular Degeneration-AMD*). La società

Roche è invece titolare dell'AIC per l'*Avastin*, autorizzato con procedura centralizzata per il trattamento di determinati tumori. Tuttavia, a causa del suo prezzo inferiore rispetto al *Lucentis*, *Avastin* viene spesso utilizzato *off-label* anche per il trattamento dell'AMD.

L'uso *off-label* dell'*Avastin* era iniziato prima dell'immissione in commercio di medicinali autorizzati per il trattamento dell'AMD. Infatti, nel 2007 l'AIFA aveva inserito l'*Avastin* nell'elenco dei medicinali con erogazione a carico del SSN per l'AMD, sulla base dell'articolo 1, comma 4, della Legge n. 648/96³ (cd. Lista 648), in quanto non esisteva all'epoca alcuna terapia alternativa autorizzata per tale indicazione terapeutica. Nel 2008, il *Lucentis* era stato ammesso al rimborso del SSN in quanto autorizzato per l'indicazione terapeutica dell'AMD e, pertanto, l'AIFA aveva rimosso l'*Avastin* dal regime di rimborso. Successivamente, con la determina no. 622 del 24 giugno 2014, l'AIFA aveva però nuovamente incluso l'*Avastin* nella Lista 648, grazie all'introduzione del comma 4 *bis* nell'articolo 1 della Legge no. 648/96, prevista dalla Legge no. 79/2014⁴. La determina no. 622/2014 era stata poi

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 (GUUE L 136 del 30.04.2004), come modificato dal Regolamento (UE) n. 1027/2012, del Parlamento europeo e del Consiglio, del 25 ottobre 2012, per quanto riguarda la farmacovigilanza (GUUE L 316 del 14.11.2012); la Direttiva 89/105/CEE del Consiglio del 21 dicembre 1988 riguardante la trasparenza delle misure che regolano la fissazione dei prezzi delle specialità per uso umano e la loro inclusione nei regimi nazionali di assicurazione malattia (GUUE L 40 dell' 11.02.1989).

² Si veda il nostro precedente contributo intitolato "*La vicenda Avastin/Lucentis prossima all'epilogo. Un'infrazione antitrust che potrebbe trovarsi senza oggetto*", disponibile al seguente [LINK](#).

³ L'articolo 1, comma 4, del Decreto Legge n. 536 del 21 ottobre 1996, convertito, senza modificazioni, dalla Legge n. 648 del 23 dicembre 1996 (Legge n. 648/96), dispone 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 autorizzata, inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione unica del farmaco, conformemente alle procedure ed ai criteri adottati dalla stessa...".

⁴ Ai sensi dell'articolo 3, comma 2, del Decreto Legge n. 36 del 20 marzo 2014, convertito, con modificazioni, dalla Legge n. 79 del 16 maggio 2014 (Legge n. 79/2014), l'articolo 1 della legge n. 648/96 è stato completato con un comma 4 *bis*, il quale dispone quanto segue: "... Anche se sussista altra alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati, previa valutazione dell'[AIFA], sono inseriti [nella lista 648], con conseguente erogazione a carico del [SSN], 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

modificata dalla determina no. 79 del 30 gennaio 2015 per quanto riguardava le modalità di somministrazione, disponendosi che questa non era più riservata ai soli centri oculistici ad alta specializzazione presso ospedali pubblici individuati dalle Regioni, ma a tutti i centri ospedalieri ad alta specializzazione.

Novartis aveva contestato la legittimità di queste determinazioni dell'AIFA davanti al Tribunale Amministrativo Regionale per il Lazio, sostenendo che esse ingiustamente favorivano l'impresa concorrente, Roche Italia, producendo una sensibile riduzione della quota di mercato conseguita dal *Lucentis* per il trattamento dell'AMD. Nel gennaio 2016 il TAR del Lazio aveva respinto il ricorso di Novartis, che aveva impugnato la sentenza. In sede di appello dinanzi al Consiglio di Stato, Novartis aveva sostenuto che la Legge no. 79/2014, che aveva introdotto il comma 4 *bis* nell'articolo 1 della Legge no. 648/96,

sarebbe stata in contrasto con il diritto dell'Unione, in quanto autorizzava l'inserimento nella Lista 648 di medicinali utilizzati per indicazioni terapeutiche non coperte dalla loro AIC, anche in presenza di medicinali autorizzati per tali indicazioni⁵.

Il Consiglio di Stato ha deciso di sospendere il procedimento e di rivolgersi alla Corte di Giustizia chiedendo, in sostanza, se il fatto di consentire il rimborso di medicinali utilizzati per indicazioni terapeutiche *off-label* anche in presenza di medicinali la cui AIC comprende tali indicazioni, al solo fine di contenere le spese di un regime nazionale di assicurazione sanitaria, sia in contrasto con la normativa dell'Unione in materia farmaceutica, in particolare con gli articoli 5 e 6 della Direttiva 2001/83⁶. Il Giudice del rinvio ha domandato altresì se un medicinale come quello risultante dalle operazioni di divisione e riconfezionamento dell'*Avastin*, effettuate

internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza. In tal caso l'AIFA attiva idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti ed assume tempestivamente le necessarie determinazioni...

⁵ In particolare, "... [l]a Novartis Farma sostiene che tale disposizione [l'articolo 3, comma 2, della legge n. 79/2014] viola l'articolo 6, paragrafo 1, della direttiva 2001/83, secondo cui qualsiasi modifica, in particolare, delle indicazioni terapeutiche, del dosaggio, della via di somministrazione o della presentazione di un medicinale, deve essere oggetto di una nuova AIC o di una modifica dell'AIC esistente. Tale disposizione non ammetterebbe deroghe se non ai sensi dell'articolo 3, punto 1, o dell'articolo 5, paragrafo 1, della direttiva 2001/83 - i quali non sarebbero applicabili al presente caso. La violazione dell'articolo 6, paragrafo 1, di tale direttiva comporterebbe anche una violazione dell'articolo 1, paragrafo 3, della direttiva 89/105.

La Novartis Farma deduce, inoltre, che l'articolo 3, comma 2, della legge n. 79/2014, nella parte in cui attribuisce all'AIFA una competenza di monitoraggio sull'uso di medicinali *off-label*, interferisce con le competenze che il regolamento n. 726/2004 attribuisce all'EMA in materia di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali e in materia di farmacovigilanza..." (punti 35-36 delle Conclusioni).

⁶ Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GUUE L 311 del 28.11.2001). L'articolo 5, paragrafo 1, della Direttiva prevede che "... uno Stato membro può, conformemente alla legislazione in vigore e per rispondere ad esigenze speciali, escludere dall'ambito di applicazione della presente direttiva i medicinali forniti per rispondere ad un'ordinazione leale e non sollecitata, elaborati conformemente alle prescrizioni di un operatore sanitario autorizzato e destinati ad un determinato paziente sotto la sua personale e diretta responsabilità..."

Ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 1, della Direttiva 2001/83, "... [n]essun medicinale può essere immesso in commercio in uno Stato membro senza un'autorizzazione all'immissione in commercio delle autorità competenti di detto Stato membro rilasciata a norma della presente direttiva oppure senza un'autorizzazione a norma del regolamento [n. 726/2004]..."

Quando per un medicinale è stata rilasciata una [AIC] iniziale ai sensi del primo comma, ogni ulteriore dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e presentazione, nonché le variazioni ed estensioni sono parimenti autorizzati ai sensi del primo comma o sono inclusi nell'[AIC] iniziale. Tutte le [AIC] in questione sono considerate facenti parte della stessa autorizzazione ... globale..."

a norma delle determinine dell'AIFA per i fini del suo utilizzo oftalmologico, sia escluso dall'ambito di applicazione della Direttiva 2001/83 ai sensi del suo articolo 3, punto 1⁷. Inoltre, il Giudice del rinvio ha chiesto alla Corte se la competenza che l'articolo 1, comma 4 *bis*, della Legge no. 648/96 conferisce all'AIFA per attivare "... idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti ed assume[re] tempestivamente le necessarie determinazioni..." quando un medicinale utilizzato *off-label* è iscritto nella Lista 648, sconfini nella competenza esclusiva dell'EMA a valutare i profili di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali soggetti alla procedura centralizzata di rilascio dell'AIC ai sensi dell'articolo 3 del Regolamento n° 726/2004⁸ e se tale competenza attribuita all'AIFA sia inoltre incompatibile con le competenze dell'EMA in materia di farmacovigilanza, quali disciplinate in particolare agli articoli 25 e 26 di tale Regolamento⁹. Infine, il Giudice del rinvio ha domandato alla Corte se le determinine dell'AIFA in questione siano compatibili con l'articolo 1, paragrafo 3, della Direttiva 89/105¹⁰, ai sensi del quale nessuna disposizione di tale direttiva consente l'immissione in commercio di un medicinale per cui non

sia stata rilasciata l'AIC prevista dall'articolo 6, paragrafo 1, della Direttiva 2001/83¹¹.

Nel rispondere alle prime due questioni, l'Avvocato Generale *Saugmandsgaard Øe* ha ricordato in primo luogo che l'organizzazione e la gestione dei servizi sanitari, come pure l'assegnazione delle risorse loro destinate, rientrano nella sfera di competenza degli Stati Membri. Tale competenza nazionale è riaffermata nell'articolo 4, paragrafo 3, della Direttiva 2001/83 e nell'articolo 1, secondo comma, del Regolamento no. 726/2004, secondo i quali le disposizioni di tali strumenti si applicano "... ferme restando le competenze delle autorità degli Stati membri sia in materia di fissazione dei prezzi dei medicinali sia per quanto concerne la loro inclusione nell'ambito d'applicazione dei sistemi nazionali di assicurazione malattia, sulla base di condizioni sanitarie, economiche e sociali...". Inoltre, risulta dalla giurisprudenza della Corte che gli Stati Membri sono competenti a disciplinare, oltre al rimborso dei medicinali nell'interesse dell'equilibrio finanziario dei

⁷ L'articolo 3 della Direttiva 2001/83 dispone quanto segue: "... La presente direttiva non si applica a quanto segue:

1) ai medicinali preparati in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente (detti formula magistrale)..."

⁸ 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 (GUUE L 136 del 30.04.2004). In conformità all'articolo 3, paragrafo 1, di tale Regolamento, "... [n]essun medicinale contemplato nell'allegato può essere immesso in commercio [nell'Unione] senza un[AIC] rilasciata [dall'Unione] secondo il disposto del presente regolamento...". Il punto 1 di tale allegato include i medicinali derivanti da determinati procedimenti biotecnologici.

⁹ A norma dell'articolo 25 del Regolamento, l'EMA "... predispone, in collaborazione con gli Stati membri, modelli di schede strutturate per la segnalazione tramite Internet di sospetti effetti collaterali negativi da parte degli operatori sanitari e dei pazienti...".

Ai sensi dell'articolo 26 del Regolamento, l'EMA, in collaborazione con gli Stati Membri e con la Commissione, crea e gestisce un portale web europeo dei medicinali per la diffusione di informazioni sui medicinali autorizzati nell'Unione.

¹⁰ Direttiva 89/105/CEE del Consiglio del 21 dicembre 1988 riguardante la trasparenza delle misure che regolano la fissazione dei prezzi delle specialità per uso umano e la loro inclusione nei regimi nazionali di assicurazione malattia (GUUE L 40 dell'11.02.1989). L'articolo 1, paragrafo 3, dispone che "... [n]essun elemento della presente direttiva consente la commercializzazione di una specialità medicinale per cui non è stata rilasciata l'autorizzazione di cui all'articolo [6, paragrafo 1] della direttiva [2001/83]..."

¹¹ Alla luce delle risposte fornite alle precedenti domande del Consiglio di Stato, l'Avvocato Generale non ha ritenuto necessario rispondere a quest'ultima questione.

loro regimi di assicurazione malattia¹², le condizioni alle quali essi possono essere prescritti dai medici¹³ e l'eventuale regolamentazione dell'esercizio della loro libertà terapeutica¹⁴.

Nell'esercitare tali competenze, tuttavia, gli Stati Membri devono in ogni caso rispettare il diritto dell'Unione¹⁵. Pertanto, secondo l'Avvocato Generale, il diritto dell'Unione non osta all'erogazione a carico dei sistemi di assicurazione sanitaria degli Stati Membri di un medicinale utilizzato *off-label*, a condizione che tale medicinale sia immesso in commercio e fabbricato nel rispetto della normativa dell'Unione in materia farmaceutica. Uno Stato Membro non può legittimamente avallare, attraverso la propria politica di rimborso dei medicinali, l'immissione in commercio o la fabbricazione di medicinali che non dispongano delle autorizzazioni richieste da tale normativa, senza privare quest'ultima del suo effetto utile¹⁶. Di conseguenza, l'articolo 1, comma 4 *bis*, della Legge no. 648/96, nella misura in cui riconosce all'AIFA la facoltà di prevedere l'erogazione a carico del SSN di medicinali utilizzati *off-label*, anche in caso di esistenza di alternative terapeutiche autorizzate, non è, in quanto tale, contrario al diritto dell'Unione. Il rimborso deve, tuttavia, essere limitato ai medicinali che sono fabbricati e commercializzati in

conformità alla normativa in materia farmaceutica dell'Unione¹⁷.

Le determinine dell'AIFA oggetto della causa principale avevano ad oggetto medicinali risultanti dal riconfezionamento, eseguito in farmacia nel rispetto delle condizioni stabilite dalle stesse determinine, di fiale di *Avastin* in siringhe contenenti unicamente la dose necessaria per eseguire una singola iniezione intravitreale. Le siringhe così preparate venivano consegnate ai centri ospedalieri per essere poi somministrate ai pazienti. Pertanto, l'Avvocato Generale ha esaminato se dei medicinali così riconfezionati rientrassero nell'ambito di applicazione della Direttiva 2001/83, per poi precisare il contenuto delle regole ivi previste per la loro immissione in commercio e la loro fabbricazione. Nel caso in cui tali regole non venissero rispettate, sarebbe necessario determinare se lo Stato Membro fosse autorizzato a derogarvi in base all'articolo 5, paragrafo 1, della Direttiva.

Nel valutare se il prodotto ottenuto dalle operazioni di divisione e di riconfezionamento dell'*Avastin* debba essere considerato, ai fini dell'applicazione della Direttiva 2001/83, come un medicinale diverso dal medicinale *Avastin* sviluppato e fabbricato dal gruppo Roche e coperto da un'AIC per indicazioni terapeutiche in

¹² Si veda, in tal senso, CGUE 02.04.2009, Cause riunite da C-352/07 a C-356/07, da C-365/07 a C-367/07 e C-400/07, *A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite e a.*, punto 19; CGUE 22.04.2010, Causa C-62/09, *Association of the British Pharmaceutical Industry*, punto 36; CGUE 29.03.2012, Causa C-185/10, *Commissione/Polonia*, punto 47.

¹³ Si veda CGUE 23.01.2018, Causa C-179/16, *F. Hoffmann-La Roche e a.*, punto 59; CGUE 11.06.2015, Causa T-452/14, *Laboratoires CTRS/Commissione*, punto 79.

¹⁴ Al punto 56 della sentenza del 23 gennaio 2018 relativa alla Causa C-179/16, *F. Hoffmann-La Roche e a.*, la Corte ha statuito che un medico può prescrivere un medicinale *off-label* nei casi in cui l'articolo 5, paragrafo 1, della Direttiva 2001/83 prevede la facoltà di deroga al suo ambito di applicazione. Secondo l'Avvocato Generale *Saugmandsgaard Øe*, tale punto non può essere inteso come una limitazione alla libertà terapeutica del medico di prescrivere un medicinale solo in questi casi eccezionali, ma che, anche qualora un medicinale fosse immesso in commercio o fabbricato senza rispettare le regole stabilite nella Direttiva 2001/83, uno Stato Membro può, in determinate circostanze specifiche, escluderlo dall'ambito di applicazione di detta Direttiva al fine di permettere al medico di esercitare la sua libertà terapeutica nell'interesse dei suoi pazienti.

¹⁵ Si veda CGUE 02.04.2009, Cause riunite da C-352/07 a C-356/07, da C-365/07 a C-367/07 e C-400/07, *A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite e a.*, punto 20; CGUE 29.03.2012, Causa C-185/10, *Commissione/Polonia*, punto 47.

¹⁶ Punto 47 delle Conclusioni.

¹⁷ Si veda il punto 48 delle Conclusioni.

oncologia¹⁸, l'Avvocato Generale ha osservato che l'allestimento per il trattamento dell'AMD comportava delle modifiche concernenti il dosaggio, il confezionamento e la via di somministrazione, senza però modificare la sostanza del medicinale che anzi, le determinate dell'AIFA si limitavano a consentire il riconfezionamento dell'*Avastin* in monodosi, in condizioni destinate a garantirne la sterilità. Come già specificamente statuito nella sentenza *Novartis Pharma* del 2013¹⁹, il medicinale riconfezionato non può essere considerato un prodotto diverso dal medicinale autorizzato, e rimane disciplinato dalla Direttiva 2001/83²⁰.

L'Avvocato Generale si è inoltre espresso sulla necessità di un'AIC per le farmacie che riconfezionano fiale di *Avastin* in siringhe monouso e le forniscono agli ospedali²¹. Secondo l'Avvocato Generale, un'impresa può suddividere e riconfezionare le fiale di *Avastin* e fornire alle farmacie le siringhe monouso risultanti senza ottenere preliminarmente un'AIC, a condizione, che la divisione e il riconfezionamento non determinino una modifica della sostanza medicinale ed, inoltre, a condizione che tali operazioni siano effettuate sulla base di prescrizioni mediche individuali²². Entrambe le condizioni erano soddisfatte nel caso di

specie²³. Di conseguenza, l'attività delle farmacie, autorizzate a tal fine dalle determinate dell'AIFA, consistente nel suddividere e riconfezionare fiale di *Avastin* sulla base di prescrizioni mediche individuali, senza che la sostanza medicinale subisse alterazioni, e nel consegnare poi le monodosi risultanti agli ospedali che le somministravano ai pazienti, non necessita di un'AIC. In ogni caso, l'*Avastin*, nella sua preparazione ai fini del trattamento dell'AMD, rimaneva disciplinato dalle disposizioni della Direttiva 2001/83, in particolare per quanto riguardava la sua fabbricazione²⁴. L'Avvocato Generale ha pertanto verificato se la suddivisione e il riconfezionamento dell'*Avastin* richiedessero un'autorizzazione alla fabbricazione ai sensi dell'articolo 40, paragrafo 1, di tale Direttiva²⁵, giungendo alla conclusione che tali operazioni, quando sono effettuate sulla base di prescrizioni individuali da farmacie autorizzate a tal fine ai sensi delle determinate dell'AIFA, non necessitano di una distinta autorizzazione alla fabbricazione. La fornitura ai centri ospedalieri dei prodotti così ottenuti per la somministrazione ai pazienti non doveva, a sua volta, formare oggetto di un'AIC ex articolo 6, paragrafo 1, di tale Direttiva, in combinato disposto con

¹⁸ È pacifico che il medicinale *Avastin* sia un medicinale biotecnologico di cui al punto 1 dell'allegato del Regolamento n° 726/2004. Tale medicinale è stato immesso in commercio dopo che era stata ottenuta un'AIC a norma dell'articolo 3, paragrafo 1, di tale Regolamento. Non è neppure contestato che l'*Avastin* rientri nell'ambito di applicazione della Direttiva 2001/83, in quanto medicinale preparato industrialmente, destinato ad essere immesso in commercio negli Stati Membri e non rientrante in una delle deroghe previste all'articolo 3 di tale Direttiva.

¹⁹ CGUE 11.04.2013, Causa C-535/11, *Novartis Pharma*, punti 40-42.

²⁰ Si vedano i punti 52-69 delle Conclusioni.

²¹ Le farmacie non dispongono di un'AIC a tal fine. Il trattamento dell'AMD nonché il dosaggio, la via di somministrazione e la presentazione richiesti per tale indicazione terapeutica non sono quindi coperti né dall'AIC dell'*Avastin* di cui è titolare Roche, né da nuove AIC.

²² Si veda CGUE 11.04.2013, Causa C-535/11, *Novartis Pharma*, punti 41-43.

²³ Punti 72-73 delle Conclusioni.

²⁴ Si veda CGUE 11.04.2013, Causa C-535/11, *Novartis Pharma*, punto 44.

²⁵ L'articolo 40, paragrafo 1, della Direttiva 2001/83 obbliga gli Stati Membri a subordinare la fabbricazione dei medicinali che rientrano nell'ambito di applicazione di tale Direttiva al rilascio di un'autorizzazione in forza dei rispettivi diritti nazionali. A norma dell'articolo 40, paragrafo 2, primo comma, della Direttiva, tale autorizzazione è richiesta sia per la fabbricazione totale o parziale, sia per le operazioni di divisione, di confezionamento o di presentazione di un medicinale (le quali possono intervenire, come nella fattispecie, successivamente all'immissione in commercio di tale medicinale).

l'articolo 3, paragrafo 1, del Regolamento no. 726/2004²⁶.

Con riferimento all'applicabilità al caso di specie dell'articolo 5, paragrafo 1, della Direttiva 2001/83, secondo la giurisprudenza della Corte²⁷, la nozione di "esigenze speciali" ivi contenuta si riferisce unicamente a situazioni individuali giustificate da considerazioni mediche e presuppone che il medicinale sia necessario per rispondere ai bisogni terapeutici dei pazienti. Inoltre, il requisito che il medicinale sia fornito per rispondere ad una "ordinazione leale e non sollecitata" significa che deve essere stato prescritto dal medico ad esito di un esame effettivo del paziente basandosi su considerazioni puramente terapeutiche²⁸. Pertanto, la facoltà prevista da tale disposizione riguarda situazioni in cui il medico ritiene che lo stato di salute di un paziente specifico richieda la somministrazione di un medicinale di cui non esiste o non sia disponibile l'equivalente autorizzato (vale a dire, un prodotto autorizzato avente le stesse sostanze attive, lo stesso dosaggio e la stessa forma farmaceutica) sul mercato nazionale²⁹. Le considerazioni finanziarie non possono, di per sé, integrare tali esigenze speciali³⁰. Nella sentenza *Novartis Pharma*³¹, la Corte aveva applicato i medesimi principi per precisare a quali condizioni l'articolo 5, paragrafo 1, della Direttiva 2001/83 consentisse di esentare le operazioni di divisione e

riconfezionamento dell'*Avastin* ai fini dell'utilizzo oftalmologico dalla necessità di ottenere un'autorizzazione alla fabbricazione ai sensi dell'articolo 40, paragrafo 1, della Direttiva³². La Corte aveva stabilito che, poiché i principi attivi dell'*Avastin* e del *Lucentis* erano diversi, "... un medico, di fronte a una determinata patologia e basandosi unicamente su considerazioni terapeutiche adeguate ai propri pazienti, nonché con riferimento alle modalità di somministrazione del medicinale, può ritenere che un trattamento che non richiede un'AIC, secondo la forma galenica e la posologia che ritiene adeguata e con l'*Avastin* che dispone di un'AIC comunitaria, sia preferibile a un trattamento con il *Lucentis*..."³³. Sulla base di quanto precede, l'Avvocato Generale ha ora ritenuto che uno Stato Membro possa invocare la deroga di cui all'articolo 5, paragrafo 1, della Direttiva 2001/83 per sottrarre l'*Avastin*, così come allestito ai fini del trattamento dell'AMD, alle disposizioni della Direttiva, non rilevando che esse siano relative all'immissione in commercio o alla fabbricazione di medicinali, soltanto nell'ipotesi in cui il paziente non possa essere curato con un medicinale

²⁶ Si vedano i punti 76-87 delle Conclusioni.

²⁷ CGUE 29.03.2012, Causa C-185/10, *Commissione/Polonia*.

²⁸ CGUE 29.03.2012, Causa C-185/10, *Commissione/Polonia*, punti 31, 34 e 35.

²⁹ CGUE 29.03.2012, Causa C-185/10, *Commissione/Polonia*, punti 36-37. Si veda inoltre CGUE 16.07.2015, Cause riunite C-544/13 e C-545/13, *Abcur*, punti 56-57; CGUE 23.01.2018, Causa C-179/16, *F. Hoffmann-La Roche e a.*, punto 57.

³⁰ A tal riguardo, uno Stato Membro può invocare l'articolo 5, paragrafo 1, della Direttiva 2001/83 solo per esigenze eccezionali, quali il garantire l'equilibrio finanziario del proprio regime nazionale di assicurazione sanitaria o per permettere a pazienti che beneficiano soltanto di mezzi finanziari limitati di accedere alle cure di cui avrebbero bisogno. Si veda CGUE 29.03.2012, Causa C-185/10, *Commissione/Polonia*, punti 38 e da 44 a 48.

³¹ CGUE 11.04.2013, Causa C-535/11, *Novartis Pharma*.

³² La situazione oggetto della sentenza *Novartis Pharma* si distingue da quella oggetto della causa principale qui in commento in quanto quel caso riguardava il riconfezionamento dell'*Avastin* da parte di un'impresa che distribuiva poi le monodosi risultanti alle farmacie che le avevano ordinate, mentre la fattispecie in esame riguarda, invece, il riconfezionamento dell'*Avastin* da parte di farmacie per consentirne la fornitura agli ospedali.

³³ CGUE 11.04.2013, Causa C-535/11, *Novartis Pharma*, punto 48.

autorizzato per tale indicazione terapeutica³⁴. Infine, nel rispondere alla terza questione sollevata dal Consiglio di Stato, l'Avvocato Generale ha affermato che il Regolamento no. 726/2004 riconosce all'EMA competenza riguardante solo le valutazioni relative al rilascio dell'AIC di un medicinale da parte della Commissione; di conseguenza, la competenza di monitoraggio di cui l'AIFA è investita non è in alcun modo connessa a tali valutazioni e non interferisce con l'esercizio da parte dell'EMA delle sue competenze di farmacovigilanza³⁵.

Alla luce di quanto sopra, l'Avvocato Generale Saugmandsgaard Øe ha suggerito alla Corte di rispondere alle domande pregiudiziali sollevate dal Consiglio di Stato nel modo seguente:

“... 1) L'articolo 3, punto 1, della direttiva n. 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, come modificata dalla direttiva 2012/26/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 25 ottobre 2012, non si applica a un medicinale oggetto di un'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) sul quale siano state effettuate, a valle della sua immissione in commercio, operazioni di divisione e di riconfezionamento da parte di farmacie senza che la sostanza medicinale di cui è costituito risulti modificata.

2) L'articolo 6, paragrafo 1, della direttiva 2001/83, in combinato disposto con l'articolo 3, paragrafo 1, 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, come modificato dal regolamento (UE) n. 1027/2012 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 25 ottobre 2012, non osta

all'applicazione di una normativa nazionale che, al solo scopo di ridurre gli oneri finanziari del regime di assicurazione sanitaria, permetta l'erogazione a carico di tale regime di un medicinale utilizzato per un'indicazione terapeutica non coperta dalla sua AIC, nonostante la disponibilità sul mercato di medicinali la cui AIC include tale indicazione terapeutica, a condizione che il medicinale di cui trattasi sia stato immesso in commercio e fabbricato in conformità con le disposizioni di tale regolamento e di tale direttiva.

A tal riguardo, attività mediante cui farmacie legalmente autorizzate a tal fine effettuano la divisione e il riconfezionamento di un medicinale in varie monodosi, sulla base di prescrizioni mediche individuali e senza che la sostanza medicinale risulti modificata, e forniscono tali monodosi agli ospedali presso i quali saranno somministrate ai pazienti interessati, non richiedono l'ottenimento di un'AIC ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 1, della direttiva 2001/83, in combinato disposto con l'articolo 3, paragrafo 1, del regolamento n. 724/2006.

A norma dell'articolo 40, paragrafo 2, secondo comma, della direttiva 2001/83, tali attività non richiedono neppure l'ottenimento di un'autorizzazione alla fabbricazione ai sensi dell'articolo 40, paragrafo 1, di tale direttiva.

3) L'articolo 5, paragrafo 1, della direttiva 2001/83 consente a uno Stato membro di sottrarre un medicinale all'applicazione delle disposizioni di tale direttiva nei soli casi in cui il medico, al termine di un esame effettivo dei suoi pazienti e basandosi su considerazioni puramente terapeutiche, ritenga che il trattamento con tale medicinale sia necessario per rispondere alle esigenze terapeutiche specifiche di tali pazienti, esigenze che non possono essere soddisfatte da alcun medicinale dotato delle necessarie autorizzazioni ai sensi di detta direttiva e

³⁴ Ciò si verifica nel caso in cui i medicinali la cui AIC include il trattamento dell'AMD, come il *Lucentis*, siano inefficaci o controindicati per un determinato paziente oppure indisponibili sul mercato di uno Stato Membro. Si vedano i punti 98-101 delle Conclusioni.

³⁵ Si vedano i punti 102-105 delle Conclusioni.

disponibile sul mercato nazionale. Pertanto, l'articolo 5, paragrafo 1, della direttiva 2001/83 osta a che uno Stato membro si avvalga della facoltà prevista da tale disposizione per motivi di natura esclusivamente finanziaria.

4) Nessuna delle disposizioni del regolamento n. 726/2004 osta a una normativa nazionale che attribuisca a un'autorità nazionale una competenza per l'adozione di decisioni in materia di sicurezza dei medicinali relativamente alla loro utilizzazione per indicazioni terapeutiche off-label...".

Nel presentare le proprie considerazioni nella causa in commento, l'Avvocato Generale ha ripreso il percorso logico seguito dalla Corte nella sentenza *Novartis Pharma* del 2013³⁶, anche in considerazione delle analogie delle fattispecie controverse³⁷. Si tratta, tra l'altro, della terza volta³⁸ in cui il Consiglio di Stato sottopone alla Corte questioni relative all'utilizzo *off-label* del farmaco *Avastin*, a seguito dei tentativi di Novartis di ostacolarne la commercializzazione.

Se la Corte dovesse seguire quanto suggerito dall'Avvocato Generale, la legittimità del rimborso dell'*Avastin* prescritto *off-label* a carico del SSN risulterebbe confermata.

La causa ora *sub judice* e le problematiche appena commentate si inscrivono in una vicenda ancora in vari riguardi aperta.

Va, infatti, segnalato che con la propria sentenza resa nella Causa *F. Hoffmann – La Roche e a.* del gennaio 2018³⁹ la Corte aveva, tra l'altro, affermato che un'intesa tra due imprese che commercializzano due medicinali concorrenti, avente ad oggetto, in un contesto di incertezza scientifica, la diffusione presso l'EMA, gli operatori sanitari ed il pubblico, di informazioni ingannevoli sugli effetti collaterali avversi dell'uso *off-label* di uno di tali medicinali al fine di ridurre la pressione concorrenziale che esso esercitava sull'altro, costituiva una restrizione della concorrenza "per oggetto"⁴⁰. Nel caso specifico, l'AGCM aveva contestato a Roche e a Novartis di aver posto in essere un'intesa che avrebbe avuto lo scopo di creare una differenziazione artificiosa tra i medicinali *Avastin* e *Lucentis*, intervenendo sulla percezione dei rischi legati all'uso *off-label* di *Avastin* così condizionando le scelte dei medici prescrittori. Inoltre, l'intesa avrebbe avuto per obiettivo di ottenere dall'EMA una modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di *Avastin* in tali riguardi e l'autorizzazione ad inviare agli operatori sanitari una comunicazione per richiamare la loro attenzione sugli effetti collaterali (c.d. DHPL - *Dear Healthcare Professional Letter*). Secondo la Corte di Giustizia, poiché gli obblighi di farmacovigilanza che possono comportare la diffusione presso gli operatori sanitari e il pubblico di informazioni sui rischi legati all'uso *off-label* di un medicinale e l'avvio di un

³⁶ CGUE 11.04.2013, Causa C-535/11, *Novartis Pharma*.

³⁷ Come menzionato alla nota 32, va segnalato che la situazione oggetto della sentenza *Novartis Pharma* si distingue da quella oggetto del procedimento in esame in quanto detta causa riguardava il riconfezionamento dell'*Avastin* da parte di un'impresa che distribuiva poi le monodosi risultanti alle farmacie che le avevano ordinate. In particolare, dal momento che il riconfezionamento non era stato effettuato da una farmacia, l'applicabilità dell'articolo 3, punto 1, della Direttiva 2001/83 era esclusa sin dall'inizio, di modo che la Corte non ha esaminato tale aspetto. La fattispecie in esame riguarda, invece, il riconfezionamento dell'*Avastin* da parte di farmacie per consentirne la fornitura agli ospedali.

³⁸ Dopo le sentenze della Corte nelle Cause *Novartis Pharma* [CGUE 11.04.2013, Causa C-535/11, *Novartis Pharma*] e *F. Hoffmann-La Roche e a.* [CGUE 23.01.2018, Causa C-179/16, *F. Hoffmann-La Roche e a.*].

³⁹ CGUE 23.01.2018, Causa C-179/16, *F. Hoffmann-La Roche e a.*

⁴⁰ Per un'analisi di dettaglio della sentenza della Corte, si veda il nostro precedente contributo dal titolo "*La Corte di Giustizia si è pronunciata sull'intesa volta a limitare l'uso off-label dell'Avastin in ambito oftalmico a favore del più costoso Lucentis*", disponibile al seguente [LINK](#).

procedimento presso l'EMA al fine di includere tali informazioni nel relativo RCP fanno capo solo all'impresa titolare dell'AIC del medicinale in questione, e non anche ad un'altra impresa che commercializza un medicinale concorrente coperto da un'AIC distinta⁴¹, la circostanza che tali imprese si accordino per diffondere informazioni e sollecitare azioni dell'autorità regolatoria su un prodotto commercializzato da una sola di esse poteva costituire un indizio del perseguimento di obiettivi estranei alla farmacovigilanza. Le informazioni diffuse dovrebbero, poi, considerarsi ingannevoli qualora a livello nazionale venisse accertato che esse miravano, da un lato, a indurre in errore l'EMA e la Commissione per ottenere l'aggiunta degli effetti collaterali avversi nell'RCP e per consentire al titolare dell'AIC di avviare una campagna di sensibilizzazione dei medici nel senso voluto e, dall'altro, ad enfatizzare, in un contesto di incertezza scientifica, la percezione dei rischi connessi all'uso *off-label* di *Avastin*⁴². La Corte aveva significativamente affermato che la trasmissione di informazioni ingannevoli (come sopra intese) all'EMA, agli operatori sanitari e al pubblico costituiva, in aggiunta ai profili antitrust, una violazione della normativa regolatoria specifica dell'Unione di per sé passibile di sanzioni⁴³.

Al tempo stesso, va ricordato che nel dicembre 2017 la Commissione Europea aveva chiuso il primo caso di procedura d'infrazione avviata ai sensi del

Regolamento (CE) no. 658/2007⁴⁴ senza imposizione di sanzioni. Tale procedura si era concentrata su sospette inosservanze degli obblighi di farmacovigilanza da parte del gruppo Roche per 19 medicinali autorizzati con procedura centralizzata⁴⁵, tra i quali vi era *Avastin*⁴⁶. L'indagine avviata dall'EMA aveva però mostrato che, in realtà, non sussistevano preoccupazioni sulla sicurezza dei farmaci investigati e che non erano previsti cambiamenti della documentazione e delle condizioni della loro immissione in commercio. Pertanto, la Commissione era giunta alla determinazione che il rapporto rischi/benefici dei medicinali in questione (ivi compreso *Avastin*) non era stato inficiato e che non vi erano nuove indicazioni circa il loro utilizzo. Ed è ad esito della procedura EMA e degli impegni assunti da Roche, consistenti nell'offrire dati ulteriori sull'attività di farmacovigilanza relativa ai medicinali indagati, anche con revisioni periodiche del rapporto rischi/benefici, che la Commissione aveva chiuso la procedura e deciso di non infliggerle sanzioni⁴⁷.

Alla luce di quanto sopra, sembra ragionevole dedurre che la decisione della Commissione di chiudere la procedura di infrazione senza sanzioni costituisca una sorta di "patente di buona condotta" rilasciata a Roche, in quanto sarebbe stata riconosciuta la sua osservanza degli obblighi di

⁴¹ CGUE 23.01.2018, Causa C-179/16, *F. Hoffmann-La Roche e a.*, punti 82-84.

⁴² CGUE 23.01.2018, Causa C-179/16, *F. Hoffmann-La Roche e a.*, punti 91 e 92.

⁴³ CGUE 23.01.2018, Causa C-179/16, *F. Hoffmann-La Roche e a.*, punto 93.

⁴⁴ 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. GUUE L 136 del 30.04.2004.

⁴⁵ I medicinali interessati sono: *Avastin*, *Bondenza*, *Bondronat*, *Bonviva*, *Cellcept*, *Fuzeon*, *Heceptin*, *Invirase*, *Mabthera*, *Mircera*, *Neorecormon*, *Pegasys*, *Roactemra*, *Tamiflu*, *Tarceva*, *Viracept*, *Xeloda*, *Xenical* e *Zelboraf*.

⁴⁶ Si veda il nostro precedente contributo intitolato "*La Commissione Europea ha chiuso la prima procedura formale d'infrazione per presunte violazioni degli obblighi di farmacovigilanza*", disponibile al seguente [LINK](#).

⁴⁷ Va osservato che la sentenza della Corte del gennaio 2018 non avrebbe potuto tenere conto della decisione della Commissione del dicembre 2017 in quanto la fase scritta della procedura era all'epoca già conclusa e quegli elementi di prova e documentali non avrebbero in nessun caso potuto avervi.

farmacovigilanza anche in relazione al medicinale *Avastin*⁴⁸.

Sotto altro riguardo ancora, la vicenda della Causa C-29/17 in commento sulla quale la Corte di Giustizia si pronuncerà prossimamente, sembra confermare un contesto di interessi oggettivamente contrapposti tra Roche e Novartis, che anche tramite lo snodo centrale del rimborso per l'impiego *off-label* di *Avastin* in alternativa a *Lucentis*, si contendevano il mercato oftalmico del trattamento dell'AMD. Era, infatti, evidente che la presenza o meno del rimborso a carico del SSN costituiva l'elemento critico della dinamica concorrenziale dal lato della domanda.

La correttezza regolatoria delle strategie commerciali di Roche, anche in relazione al rimborso, che la ricostruzione dell'Avvocato Generale *Saugmandsgaard Øe* sostanzialmente accredita, potrebbe allora tradursi in un elemento di "distanza" aggiunta

dall'infrazione per oggetto delle norme di concorrenza contestata a Roche e Novartis e sanzionata dall'AGCM (che costituisce la materia del giudizio dinanzi al Consiglio di Stato dal quale era sorto il rinvio pregiudiziale deciso dalla Corte di Giustizia con la sentenza del 23.01.2018 nella Causa C-179/16). Infatti, in quest'ultima sentenza, l'accertamento di una condotta in violazione della disciplina regolatoria farmaceutica unionale aveva giocato un ruolo molto significativo nell'apprezzamento del disvalore concorrenziale. Se la Corte farà propria l'analisi ora proposta dall'Avvocato Generale *Saugmandsgaard Øe*, ancorché su materia e con un perimetro temporale diversi, Roche si vedrà rilasciare una, per così dire, seconda "patente di buona condotta", che il Consiglio di Stato potrebbe finanche valorizzare nel giudicare dell'impugnazione della decisione antitrust, quanto meno in relazione al *quantum* della eventuale sanzione.

⁴⁸ Si veda il nostro precedente contributo intitolato "*La vicenda Avastin/Lucentis prossima all'epilogo. Un'infrazione antitrust che potrebbe trovarsi senza oggetto*", disponibile al seguente [LINK](#).



Roberto A. Jacchia

PARTNER

 r.jacchia@dejalex.com

 +39 02 72554.1

 Via San Paolo 7
20121 - Milano

MILANO

Via San Paolo, 7 · 20121 Milano, Italia
T. +39 02 72554.1 · F. +39 02 72554.400
milan@dejalex.com

ROMA

Via Vincenzo Bellini, 24 · 00198 Roma, Italia
T. +39 06 809154.1 · F. +39 06 809154.44
rome@dejalex.com

BRUXELLES

Chaussée de La Hulpe 187 · 1170 Bruxelles, Belgique
T. +32 (0)26455670 · F. +32 (0)27420138
brussels@dejalex.com

MOSCOW

Ul. Letnikovskaya, 10/2 · 115114, Moscow, Russia
T. +7 495 792 54 92 · F. +7 495 792 54 93
moscow@dejalex.com