

Profili concorrenziali e regolatori alla luce del caso Avastin/Lucentis

di Sara Gorza

Abstract: *Competitive and regulatory issues emerging from the Avastin/Lucentis case*

The present essay provides a wide overview of the issues at stake in the recent case Avastin/Lucentis. The paper starts from the Court reasoning and underlines the main aspects connected to the competition in the medicinal products market. The analysis describes the interactions between national and EU competition authorities. The attempt is to understand and anticipate the market and regulatory concerns that will be considered by the Consiglio di Stato.

385

Keywords: Healthcare; EU internal market; Competition; Competition authorities, Avastin, Lucentis

1. Introduzione

Lo scorso 23 gennaio 2018 è stata pubblicata la sentenza con cui la Corte di Giustizia europea (di seguito la “Corte”), nell’ambito del caso Avastin/Lucentis, si è pronunciata sulle questioni pregiudiziali relative all’art. 101 TFUE¹ richieste dal Consiglio di Stato mediante l’ordinanza n. 966/2016, ai sensi e per gli effetti dell’art. 267 TFUE².

¹ Art. 101 TFUE: «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 [...] 2. Gli accordi o decisioni, vietati in virtù del presente articolo, sono nulli di pieno diritto. 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».

² Art. 267 TFUE: La Corte di giustizia dell’Unione europea è competente a pronunciarsi, in via pregiudiziale: a) sull’interpretazione dei trattati; b) sulla validità e l’interpretazione degli atti compiuti dalle istituzioni, dagli organi o dagli organismi dell’Unione. Quando una questione del genere è sollevata dinanzi ad un organo giurisdizionale di uno degli Stati

La decisione della Corte conclude l'*iter* procedimentale europeo che ha previsto lo scorso 3 maggio 2017 l'udienza, a cui sono seguite le conclusioni dell'Avvocato Generale depositate lo scorso 21 settembre.

Dal procedimento sono emersi interessanti profili che si analizzeranno di seguito, partendo dai quesiti oggetto del rinvio pregiudiziale sino alla decisione della Corte con particolare riferimento agli aspetti concorrenziali nel contesto regolatorio del mercato farmaceutico, in considerazione di quanto previsto dalla normativa vigente e dalla più recente giurisprudenza nazionale e comunitaria. Tra questi, si intende commentare soprattutto l'intersezione tra i temi regolatori e quelli strettamente concorrenziali, che ha suscitato maggior interesse ed approfondimento da parte della Corte e su cui il Consiglio di Stato sarà chiamato ad esprimersi in ultima istanza.

1.1. Il caso giudiziario e il procedimento principale

Il primo atto che ha fatto scaturire il noto *iter* processuale, è stato il provvedimento n. 24823 ("il Provvedimento") con cui l'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato (di seguito l'"Autorità") il 27 febbraio 2014 ha sanzionato i Gruppi Roche e Novartis per aver posto in essere una intesa orizzontale restrittiva della concorrenza volta ad ottenere una "*differenziazione artificiosa*" dei farmaci Avastin e Lucentis, reputati "*equivalenti*" dalla stessa Autorità, a tal fine «manipolando la percezione dei rischi dell'uso in ambito oftalmico di Avastin» attraverso la produzione e diffusione di informazioni miranti a condizionare le scelte dei medici.

Tale concertazione, secondo l'Autorità avrebbe avuto l'obiettivo di una illecita massimizzazione dei rispettivi introiti derivanti, nel caso del gruppo Novartis, dalle vendite dirette 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 con un'incidenza diretta sull'equilibrio della spesa sanitaria, sia in ambito pubblico che privato.

Sulla base di tali asserzioni, l'Autorità ha pertanto inflitto alle società coinvolte (Hoffmann-La Roche Ltd., Roche S.p.a., Novartis Ag e Novartis Farma S.p.a.) una sanzione amministrativa³. A fronte di ciò, le quattro società sanzionate hanno impugnato il provvedimento dell'Autorità dinnanzi al Tribunale amministrativo regionale per il Lazio, il quale, con la sentenza 2 dicembre 2014, n. 12168, ha respinto i ricorsi. Successivamente, al fine di ottenere la riforma della citata sentenza, le quattro società sanzionate hanno proposto appello al Consiglio di Stato. Il Consiglio di Stato ha disposto la riunione dei quattro appelli e ha

membri, tale organo giurisdizionale può, qualora reputi necessaria per emanare la sua sentenza una decisione su questo punto, domandare alla Corte di pronunciarsi sulla questione. Quando una questione del genere è sollevata in un giudizio pendente davanti a un organo giurisdizionale nazionale, avverso le cui decisioni non possa proporsi un ricorso giurisdizionale di diritto interno, tale organo giurisdizionale è tenuto a rivolgersi alla Corte. Quando una questione del genere è sollevata in un giudizio pendente davanti a un organo giurisdizionale nazionale e riguardante una persona in stato di detenzione, la Corte statuisce il più rapidamente possibile.

³ L'autorità ha inflitto ad Hoffmann-La Roche Ltd. e Roche S.p.a. in solido, la sanzione di 90.593.369 euro, e a Novartis Ag e Novartis Farma S.p.a., in solido, 92.028.750 euro.

ritenuto di dover sottoporre alla Corte di giustizia dell'Unione Europea, ai sensi dell'art. 267 comma 3, TFUE alcune questioni pregiudiziali di corretta interpretazione del diritto europeo.

Prima di analizzare i quesiti sottoposti alla Corte e commentare la sentenza è opportuno richiamare brevemente il contesto fattuale come rappresentato dal Consiglio di Stato⁴, nell'ambito del quale si collocano le condotte censurate dall'Autorità.

Entrambi i farmaci oggetto del provvedimento dell'Autorità sono stati sviluppati dalla società Genentech Inc., soggetta al controllo esclusivo del gruppo Roche. Tali farmaci vennero sviluppati nell'ambito di un programma di ricerca avviato nel 1989 quando alcuni ricercatori di Genentech scoprirono una proteina prodotta dall'organismo umano (da essi denominata VEGF) responsabile della crescita e del funzionamento di normali vasi sanguigni, ma anche della formazione di vasi sanguigni anomali che contribuiscono alla crescita del tumore in alcune patologiche oncologiche. Successivamente, nel 1993 i ricercatori scoprirono un anticorpo in grado di inibire l'azione VEGF. Tale anticorpo anti-VEGF umanizzato fu inseguito denominato bevacizumab, che poi diventerà il principio attivo del farmaco Avastin.

Nell'ambito delle suddette ricerche, furono oggetto di esame anche altre patologie collegate all'azione del VEGF tra cui anche la degenerazione maculare senile (di seguito "AMD"). Tuttavia, i ricercatori non ritennero adatto il bevacizumab al trattamento di tale patologia sia per l'efficacia che per la sicurezza: sia per motivi legati alla somministrazione endovenosa - e per i conseguenti eventi avversi che la stessa avrebbe comportato - sia per l'emivita del farmaco stesso non adatto alla cura della maculopatia (immettendosi nella circolazione sanguigna e l'organismo impiega tre settimane per eliminarlo).

Per tali ragioni Genentech decise di sviluppare un farmaco anti-VEGF specifico per la cura della maculopatia, individuando, anziché un anticorpo completo, un frammento di anticorpo specifico anti-VEGF, in seguito noto come ranibizumab (che poi diventerà il principio attivo del farmaco Lucentis). Rispetto al bevacizumab, quest'ultimo viene eliminato dall'organismo in poche ore ed ha dimensioni assai più contenute che ne facilitano la penetrazione retinica e la capacità di legarsi al VEGF.

Lucentis è pertanto il solo farmaco anti-VEGF sviluppato dal gruppo Roche per uso oftalmico⁵. Successivamente Genentech affidò, mediante un accordo di licenza⁶, Lucentis al gruppo Novartis, per la sua commercializzazione in via esclusiva in tutto il mondo al di fuori degli Stati Uniti. Negli Stati Uniti, invece, il gruppo Roche - attraverso la controllata Genentech - commercializzava, e commercializza tutt'ora, sia Avastin (per uso oncologico) che Lucentis (per uso oftalmico).

⁴ Ordinanza del Consiglio di Stato n. 966/2016.

⁵ Ordinanza del Consiglio di Stato n. 966/2016.

⁶ Tale accordo è stato sottoscritto nel giugno 2003 e quindi, come riconosciuto dal giudice del rinvio (cfr. Ordinanza del Consiglio di Stato n. 966/2016, punti 14-15), in un momento in cui nessuno dei due farmaci era ancora stato immesso sul mercato e il possibile uso di bevacizumab intraoculare non era quindi neanche ipotizzabile.

Successivamente, i farmaci Avastin e Lucentis hanno ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio per il trattamento rispettivamente delle patologie tumorali (Avastin) e delle patologie oftalmiche (Lucentis) da parte delle competenti autorità⁷. La distanza di circa un paio d'anni correlata alle diverse tempistiche legate all'avvio delle rispettive attività di sviluppo, tra l'ingresso sul mercato di Avastin e quello di Lucentis ha permesso che, proprio in quel periodo, a seguito delle prime somministrazioni di Avastin per il trattamento della patologia oncologica, alcuni medici notarono che i pazienti affetti tanto dal tumore in questione quanto dall'AMD manifestavano effetti positivi anche con riferimento a tale ultima patologia. Avastin era a quel tempo l'unico farmaco anti-VEGF disponibile in commercio e, pertanto, alcuni medici ritennero opportuno modificare Avastin, intervenendo sulla sua formulazione e via di somministrazione, allestendo così un diverso farmaco a base di bevacizumab, da somministrare per via intraoculare ai pazienti affetti da AMD, nonostante Avastin non fosse autorizzato per tale indicazione terapeutica, né per tale modalità di somministrazione (c.d. utilizzo *off label* o fuori etichetta).

In tali circostanze, è quindi iniziato a diffondersi a livello mondiale l'utilizzo di bevacizumab in ambito oftalmico, che è proseguito anche dopo l'approvazione e l'entrata in commercio di Lucentis.

388

Alla luce della L. 648/1996, sino al 2014 la rimborsabilità di un uso *off label* era subordinata all'assenza di una valida alternativa terapeutica autorizzata, nonché all'ammissione di tale utilizzo all'interno di un'apposita lista predisposta e aggiornata dall'Agenzia Italiana del Farmaco ("AIFA"), la c.d. Lista 648⁸.

Pertanto, in assenza di una terapia autorizzata per la AMD ed a seguito del diffondersi dell'utilizzo di bevacizumab, l'AIFA, nel maggio 2007, lo aveva inserito nella Lista 648 con riferimento al trattamento delle maculopatie essudative e del glaucoma neovascolare. Successivamente, a seguito dell'approvazione di medicinali indicati per il trattamento di tali patologie, *in primis* Lucentis, AIFA aveva progressivamente escluso la rimborsabilità di bevacizumab per le patologie per le quali era disponibile una terapia approvata⁹.

Da ultimo, il 18 ottobre 2012 l'AIFA ha poi sancito la completa esclusione di Avastin dal regime di rimborsabilità ex Lista 648, richiamando a tal fine le modifiche e integrazioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), approvate il 30 agosto 2012 dall'*European Medicines Agency* ("EMA") sulla base di valutazioni di sicurezza originate da studi clinici e dalle segnalazioni di eventi avversi riportati da Roche, come da obblighi normativi di farmacovigilanza,

⁷ In Italia il 26 settembre 2005 l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) ha classificato e rimborsato il farmaco Avastin per il trattamento del tumore al colon retto inserendolo in classe H; Lucentis ha invece ottenuto da AIFA l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) inizialmente inserito in classe C e, il 4 dicembre 2008, in classe H.

⁸ Art. 1, comma 4, della legge 23 dicembre 1996, n. 648.

⁹ Prima a seguito dell'approvazione e ammissione alla rimborsabilità da parte di AIFA dei farmaci Lucentis e Macugen, autorizzati per il trattamento della degenerazione maculare correlata all'età (AMD) (fine del 2008), e poi di quella di Ozudex, autorizzato per il trattamento dell'occlusione venosa retinica (RVO) (luglio 2011).

applicabili anche agli utilizzi non approvati di un medicinale¹⁰. Dopo la decisione di AIFA, la società scientifica degli oculisti e l'associazione dei *day hospital* privati hanno sottoposto all'Autorità le due segnalazioni da cui è scaturita l'indagine ed il Provvedimento, in base al quale Roche e Novartis, anche attraverso le rispettive controllate in Italia, avrebbero posto in essere una presunta intesa contraria all'art. 101 TFUE, determinando, quindi, una restrizione della concorrenza per oggetto. Sempre secondo l'Autorità, le condotte illecite avrebbero avuto inizio quantomeno dal mese di giugno 2011, quando Roche, nell'ambito del presunto piano concertato con Novartis ai fini di differenziare due prodotti asseritamente equivalenti come Lucentis e bevacizumab intraoculare, aveva avviato formalmente la procedura dinanzi all'EMA per ottenere la modifica del RCP di Avastin.

L'Autorità ha inoltre evidenziato che, anche a causa della protratta presenza nella Lista 648 per vari usi oftalmici, bevacizumab era diventato il principale farmaco anti-VEFG utilizzato per la cura delle maculopatie essudative e del glaucoma neovascolare in termini di pazienti trattati, rappresentando quindi il principale concorrente di Lucentis¹¹.

In questo contesto, Novartis si sarebbe posta il problema di come tutelare la propria quota di mercato del prodotto, e lo avrebbe fatto coinvolgendo direttamente la licenziante del proprio farmaco, cioè Genentech e, in particolare, la sua controllante Roche, titolare del farmaco presunto concorrente. Relativamente a questo aspetto, vale la pena ribadire quanto già brevemente anticipato, e in particolare che il c.d. "Avastin *off label*" è in realtà un diverso prodotto, utilizzato per finalità intraoculari e fabbricato dalle farmacie a partire da Avastin, per il quale Roche ha ottenuto l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio ("AIC") per le indicazioni oncologiche. Questa circostanza, come si vedrà, non è di secondaria importanza nella misura in cui, sia sotto il profilo della domanda che dell'offerta, il medicinale non venga offerto né prescritto nel rispetto del quadro regolatorio di riferimento, con inevitabili conseguenze sulla definizione del mercato rilevante.

1.2. Il rinvio pregiudiziale ed il procedimento europeo

Con sentenza n. 12168/2014 il TAR Lazio ha respinto il ricorso contro il Provvedimento presentato dalle imprese sanzionate.

A seguito dell'appello, il Consiglio di Stato ha rimesso alla Corte cinque quesiti pregiudiziali che si possono riassumere come segue: (i) se possono essere considerate concorrenti le parti di un accordo di licenza nel caso in cui l'impresa licenziataria opera nel mercato rilevante solo grazie all'accordo stesso e, nel caso in cui la risposta sia negativa, quali conseguenze discenderebbero nell'ambito dell'applicabilità dell'art. 101 TFUE; (ii) come debba essere definito il mercato rilevante di un farmaco: in particolare se il mercato rilevante possa essere definito in maniera autonoma rispetto al contenuto dell'AIC e quindi se possano essere considerati sostituibili un farmaco dotato di AIC per determinate indicazioni

¹⁰ Cfr. art. 16 par. 3 Regolamento 726/2004/CE come modificato dal Regolamento n. 1235/2010 e s.m.i.

¹¹ Ordinanza del Consiglio di Stato n. 966/2016, punto 18.

terapeutiche e un farmaco utilizzato *off label* per le medesime patologie, e in ultima analisi se ai fini della definizione del mercato rilevante sia necessaria non soltanto la sostanziale fungibilità fra i farmaci ma anche la circostanza che la prescrizione, cioè l'offerta e la domanda degli stessi sul mercato si siano generate nel rispetto del relativo quadro regolamentare; (iii) se possa essere considerata un'intesa per oggetto una condotta consistente nell'enfatizzare la minore sicurezza di un farmaco usato *off label* quando, pur non essendo suffragata da acquisizioni scientifiche risolutive, la minor sicurezza dello stesso alla luce dello stadio delle conoscenze scientifiche disponibili non possa escludersi.

Successivamente la Corte, in vista dell'udienza, ha invitato le parti a rispondere ad alcuni quesiti più specifici¹² ed in particolare ad approfondire quali criteri devono applicare le autorità competenti in materia di concorrenza, ai fini della valutazione della conformità al quadro regolamentare della fabbricazione, della commercializzazione e della prescrizione *off label* di due farmaci, per determinare se essi siano sostituibili. Più nello specifico la Corte ha richiesto di approfondire (i) se sia sufficiente qualunque possibilità di fabbricare, commercializzare e prescrivere legalmente il medicinale *off label* nel mercato geografico rilevante perché detta conformità sia astrattamente presunta, (ii) se le autorità devono accertare in concreto se i medicinali utilizzati *off label* siano stati fabbricati, commercializzati e prescritti legalmente ed in caso di risposta affermativa, di quali mezzi dispongono dette autorità per procedere a tale valutazione e (iii) il fatto che il medicinale utilizzato *off label* sia rimborsato dal sistema sanitario nazionale consenta alle autorità di presumere che detto medicinale sia fabbricato, commercializzato e prescritto legalmente.

Inoltre, la Corte ha chiesto alle parti di rispondere oralmente in udienza su quali siano i criteri o le condizioni che consentono di determinare se un'intesa tra imprese che consiste nel denigrare un prodotto del gruppo cui una di tali imprese appartiene, al fine di aumentare le vendite di un altro prodotto del medesimo gruppo, abbia per oggetto di restringere la concorrenza. Ed, in particolare, (i) se le informazioni comunicate da dette imprese a terzi devono essere inesatte o fuorvianti, (ii) se tali imprese devono essere consapevoli del carattere inesatto o fuorviante di dette informazioni, (iii) che importanza si deve attribuire al fatto che gli effetti potenziali sul mercato derivanti dall'intesa dipendono dalla reazione di detti terzi alle informazioni che sono loro comunicate e (iv) se tale circostanza osti a che detta intesa sia qualificata come una restrizione della concorrenza per oggetto.

Durante l'udienza dello scorso 3 maggio 2017 le parti sono state pertanto chiamate a rispondere a quesiti che si potevano reputare già di per sé indicativi delle tematiche repute dalla Corte di maggior rilievo ai fini della definizione del caso. A tal proposito, anche al fine di agevolare la lettura dei complessi aspetti normativi e regolatori che caratterizzano il caso in questione, si intende commentare i contenuti più attuali, che riflettono i temi dei quesiti pregiudiziali discussi dinanzi alla Corte e che saranno oggetto di valutazione anche da parte del giudice nazionale, in due macro categorie: (i) l'AIC e il mercato rilevante e (ii)

¹² C-179/16 - F. Hoffmann-La Roche e a. del 9 marzo 2017.

la natura delle informazioni nell'ambito della restrizione della concorrenza per oggetto. Sebbene verranno commentate entrambe le tematiche menzionate trattandosi tuttora di punti aperti oggetto di discussione, un maggior approfondimento sarà dedicato al rapporto tra il diritto della concorrenza e gli aspetti regolatori che caratterizzano il mercato farmaceutico.

2. L'AIC e il mercato rilevante (punti 48-67 della sentenza della Corte)

2.1. La normativa comunitaria

Come è noto e come puntualizzato anche dalla Commissione Europea nel suo documento in materia di utilizzo dei medicinali *off label*¹³, la normativa europea non disciplina specificamente condizioni e modalità con cui l'operatore sanitario può prescrivere un medicinale non autorizzato, trattandosi di una regolamentazione rimessa ai singoli stati nazionali.

Tuttavia, le direttive e i regolamenti europei chiariscono diffusamente l'iter di approvazione dei farmaci e le eccezioni rispetto all'obbligo di AIC.

In particolare, secondo quanto previsto dal considerando 2 della Direttiva 2001/83/CE ("Direttiva"), «lo scopo principale delle norme relative alla produzione, alla distribuzione e all'uso di medicinali deve essere quello di assicurare la tutela della sanità pubblica». L'art. 3 dispone: «La presente direttiva non si applica: 1) ai medicinali preparati in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente (detti formula magistrale); 2) ai medicinali preparati in farmacia in base alle indicazioni di una farmacopea e destinat[i] ad essere fornit[i] direttamente ai pazienti che si servono in tale farmacia (detti formula officinale)».

Inoltre, l'art. 6.1, 1 c. dispone che: «Nessun 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 concessa a norma del combinato disposto del regolamento (CE) n. 726/2004». Allo stesso modo, ogni modificazione del prodotto, comprese ogni ulteriore presentazione, nonché le variazioni ed estensioni¹⁴, richiede l'ottenimento di una AIC (art. 6.2.). Del resto, la stessa Corte ha più volte sottolineato che il previo ottenimento dell'AIC ex art. 6.1 della Direttiva è volto a «raggiungere gli obiettivi [...] di eliminazione degli ostacoli agli scambi di medicinali tra gli Stati membri e [...] tutela della salute»¹⁵.

¹³ Study on off label use of medicinal products in the European Union, European Union 2017.

¹⁴ Inoltre, l'art. 40.1 e 2 della Direttiva precisa: «1. Gli Stati membri prendono tutte le opportune disposizioni affinché la fabbricazione dei medicinali sul loro territorio sia subordinata al possesso di un'autorizzazione». Tale autorizzazione «è richiesta sia per la fabbricazione totale o parziale sia per le operazioni di divisione, di confezionamento o di presentazione».

¹⁵ Sentenze C-544/13 C-545/13, caso *Abcur/Apoteket*, punto 47; C-185/10, caso *Commissione/Polonia*, punto 27 e C 84/06, caso *Antroposana e a.*, punto 36. Anche l'Avvocato Generale Niilo Jääskinen, nelle Conclusioni (par. 19) sul caso *Commissione/Polonia* precisa: «[L'AIC] permette un accesso al mercato a condizioni economicamente accettabili e non discriminatorie, garantendo [...] la tutela della salute attraverso un esame minuzioso e uniforme delle proprietà farmaceutiche e medicinali del prodotto di cui trattasi?».

Coerentemente con i suddetti principi, ai sensi dell'art. 87.1 della Direttiva, è pertanto vietata «qualsiasi pubblicità di un medicinale per cui non sia stata rilasciata un'autorizzazione all'immissione in commercio».

Il Regolamento 2004/726/CE (“Regolamento”) ha poi istituito una procedura centralizzata per l'ottenimento dell'AIC, valida a livello europeo e prevista per determinate categorie di farmaci, tra i quali quelli di origine biotecnologica, per i quali la competenza esclusiva a rilasciare l'AIC spetta all'EMA. Secondo il considerando 13 del Regolamento «nell'interesse della salute pubblica, le decisioni di autorizzazione nell'ambito della procedura centralizzata dovrebbero essere prese in base ai criteri scientifici oggettivi della qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale interessato, escludendo considerazioni economiche o d'altro tipo»¹⁶. Infine, anche l'art. 3 del Regolamento stabilisce: «1. Nessun medicinale contemplato nell'allegato può essere immesso in commercio nella Comunità senza un'autorizzazione».

Secondo la normativa europea, è tuttavia possibile derogare all'obbligo generale di ottenimento dell'AIC solo in via subordinata ed esclusivamente in casi del tutto eccezionali, al fine di preservare l'effetto utile della procedura di AIC stessa¹⁷. A tal riguardo, l'art. 3.1 della Direttiva 2001/83 stabilisce che essa non si applichi «ai medicinali preparati in farmacia in base ad una preparazione medica destinata ad un determinato paziente (formula magistrale), mentre il successivo art. 5.1 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», dovendosi considerare tali condizioni necessariamente cumulative. Occorre peraltro ricordare che le disposizioni che rappresentano una deroga ad un principio generale devono, secondo costante giurisprudenza europea, essere interpretate restrittivamente¹⁸. Del resto, un'interpretazione diversa sarebbe in contrasto con lo scopo primario di tutela della salute perseguito dalla normativa europea¹⁹ e confermato appunto dalla giurisprudenza comunitaria²⁰. In questa prospettiva, fondata sulla priorità del diritto alla salute, la giurisprudenza comunitaria è altresì chiara nello specificare che «le considerazioni finanziarie non possono, di per sé, condurre a riconoscere l'esistenza di siffatte esigenze speciali idonee a giustificare l'applicazione della deroga»²¹.

¹⁶ Similmente cfr. Considerando 14.

¹⁷ Sentenze C-535/11, caso *Novartis/Apozyt*, punto 46; C-143/06, *Ludwigs-Apotheke*, punti 33 e 35; C-185/10, caso *Commissione/Polonia*, punto 31 e 32.

¹⁸ Sentenze C-3/09, caso *Erotic Center*, punto 15; C-83/99, caso *Commissione/Spagna*, punto 19; C-92/96, caso *Commissione/Spagna*, punto 31; C-216/97, caso *Gregg*, punto 12; C-2/95, caso *SDC*, punto 20 e C-348/87, caso *Stichting Uitvoering Financiële Acties*, punto 13.

¹⁹ Considerando 2 della Direttiva 2001/83.

²⁰ Sentenze C-185/10, caso *Commissione / Polonia*, punti 29 e 36; C-535/11, caso *Novartis/Apozyt*, punto 46; nonché C-544/13 C-545/13, caso *Abcur/Apoteket*, punto 56.

²¹ Sentenza C-185/10, caso *Commissione / Polonia*.

L'AIC, strumento di tutela *ex ante* dei pazienti e della classe medica, costituisce quindi il presupposto indispensabile per la commercializzazione e per la promozione del medicinale, essendo essa rilasciata a seguito di un'approfondita valutazione preventiva del rapporto rischio/beneficio inerente alle indicazioni terapeutiche per le quali sia richiesta l'autorizzazione, sulla base dei dati derivanti dalle sperimentazioni cliniche²² e confluiti nel dossier registrativo, nel rispetto del generale principio di precauzione. La concessione dell'AIC, infatti, è la sola a garantire 1) la qualità (componenti chimici e naturali del farmaco e sue modalità di produzione); 2) la sicurezza (non nocività della molecola), e 3) l'efficacia (risultati in termini terapeutici).

Per i medicinali biotecnologici come Lucentis e Avastin l'assetto regolatorio rimette esclusivamente ad EMA - oltre alle autorità regolatorie nazionali, per quanto di propria competenza in materia di classificazione e di prezzi - la competenza di decidere se un farmaco può essere commercializzato, definendo così il perimetro del mercato senza poter essere sostituito o surrogato da terzi soggetti, privati o pubblici²³. Per dirla in altri termini, la domanda di approvazione costituisce un momento cruciale della vita del medicinale, con il quale l'impresa richiedente, nell'esercizio della sua piena libertà d'impresa, stabilisce il presupposto essenziale per entrare attivamente in un determinato mercato, operando così in modo effettivamente concorrenziale nei confronti delle imprese eventualmente già presenti e assumendosi consapevolmente tutte le conseguenti responsabilità. L'autorizzazione rappresenta, al contempo, traguardo e blocco di partenza per la tutela dei diritti dei soggetti responsabili della produzione e per i consumatori-pazienti²⁴.

Per tali ragioni, il contenuto delle AIC assume un ruolo centrale ai fini della definizione dei mercati rilevanti nell'ambito del settore farmaceutico, come peraltro più volte confermato sia della Commissione europea che dell'Autorità. Più precisamente, secondo un trentennale e consolidato orientamento di entrambi tali autorità, il criterio invariabilmente seguito per la definizione del mercato rilevante nel settore farmaceutico consiste nel fare riferimento alle classi terapeutiche quali risultano dal sistema di classificazione dei farmaci, denominato *Anatomical Therapeutic Classification* (ATC), del *Nordic Council on Medicines* di Uppsala, adottato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. In particolare, ad avere il maggiore impiego - e a rappresentare in ogni caso il punto di partenza - per la definizione del mercato del prodotto rilevante è il terzo livello di tale classificazione che identifica, sulla base del contenuto delle AIC dei diversi farmaci, classi di medicinali aventi le stesse proprietà terapeutiche, ossia dotati di AIC per

²² È funzionale alla verifica dei suddetti requisiti tutta la fase di sviluppo del medicinale, che esige l'attuazione di studi clinici specificamente mirati alla finalità registrativa, e quindi condotti e monitorati secondo i requisiti che le *Good Clinical Practices* dettano a questo fine (c.d. "studi registrativi") che seguono apposite sperimentazioni cliniche, a fronte delle quali l'autorità regolatoria rilascia l'AIC (art. 6 Regolamento 2004/726).

²³ Cfr. Considerando 13 e 14 e artt. 2 e 8 del Regolamento 726/04.

²⁴ F. Massimino, *Recenti interventi normativi e giurisprudenziali in materia di prescrizioni dei farmaci off label*, in *Danno e responsabilità*, 2010; G. Guerra, *La commercializzazione dei farmaci a confronto con gli usi off label: il difficile bilanciamento tra tutela della salute e concorrenza*, Salute e Diritto, 2014.

la cura delle medesime patologie, e quindi sostituibili tra loro per il trattamento delle stesse, e in cui quindi non figurano per definizione farmaci non autorizzati per tali indicazioni terapeutiche²⁵.

Con riferimento al caso di specie, bevacizumab intraoculare non è dotato di AIC e non rientra in alcuna delle classi ATC²⁶.

2.2. La normativa italiana: tra AIC, off label e rimborsabilità

La normativa nazionale in materia di medicinali stabilisce in modo inequivocabile la regola generale secondo cui il medico è tenuto a prescrivere il medicinale autorizzato, circoscrivendo nel contempo il ricorso alla prescrizione di medicinali o indicazioni non autorizzati²⁷. In particolare, a livello nazionale la disciplina sui farmaci è contenuta nel Decreto Legislativo 24 aprile 2006 n. 219 (c.d. “Codice dei Medicinali”) il cui art. 6 prevede che “*Nessun medicinale può essere immesso in commercio sul territorio nazionale senza aver ottenuto un'autorizzazione*” di AIFA o EMA²⁸.

Anche la Legge 94/98 (cd. “Legge Di Bella”) richiama il principio generale in base al quale la prescrizione dei farmaci debba avvenire sulla base dell’AIC²⁹ ma prevede contestualmente, in via di eccezione, la possibilità della prescrizione c.d. fuori indicazione o *off label*, ascrivendo al medico la facoltà di prescrivere un medicinale anche per un’indicazione non approvata in presenza di determinate condizioni.

In particolare, secondo l’art. 3 comma 1 «in singoli casi il medico può, sotto la propria e diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare il medicinale prodotto industrialmente per un’indicazione o via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata ... qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale».

E’ chiaro quindi che una determinata scelta terapeutica del medico, nel caso in cui si discosti dalla preventiva autorizzazione regolatoria (AIC), non può

²⁵ Cfr., *ex plurimis*, *Indagine conoscitiva nel settore farmaceutico*, provvedimento Autorità, 6 novembre 1997, n. 5486, procedimento IC14, pubblicato nel Bollettino n. 9/98, pag. 9-11.

²⁶ Avastin (bevacizumab) possiede AIC per le sole cure oncologiche e rientra quindi nella Classe ATC L01XC07.

²⁷ Sulla disciplina del farmaco in Italia: G. F. Ferrari, F. Massimino, *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, Bari, 2015.

²⁸ Autorizzazione richiesta anche per “*ogni ulteriore dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e presentazione, nonché le variazioni ed estensioni*”.

²⁹ Legge 94/98, art. 3. comma 1. “*Fatto salvo il disposto dei commi 2 e 3, il medico, nel prescrivere una specialità medicinale o altro medicinale prodotto industrialmente, si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della Sanità*”.

costituire una prassi generalizzata ma può rappresentare un'opzione da attuare esclusivamente «in singoli casi» previa acquisizione del consenso informato³⁰.

La Legge Finanziaria del 2007³¹ ha poi confermato e chiarito il principio di eccezionalità e necessaria personalizzazione della cura ed il carattere di ontologica straordinarietà dell'utilizzo del medicinale fuori indicazione già contenuto nella Legge Di Bella; è stato previsto che applicazioni farmacologiche con modalità o indicazioni diverse da quelle autorizzate a carico del Sistema Sanitario Nazionale ("SSN") siano consentite solo nell'ambito di sperimentazioni cliniche, vietandole invece nelle strutture sanitarie pubbliche quando assumano carattere diffuso e sistematico e si configurino come alternativa terapeutica per pazienti affetti da patologie per le quali risultino autorizzati farmaci "ad hoc" ai sensi del rispettivo RCP³².

È poi successivamente intervenuta la Legge Finanziaria del 2008³³ che ha introdotto una ulteriore restrizione per il medico curante il quale, per il trattamento di una determinata patologia, non può in nessun caso prescrivere un farmaco di cui non sia autorizzato il commercio qualora non siano disponibili dati favorevoli di sperimentazione di fase seconda che attestino che il farmaco sia sicuro ed efficace.

Quanto precede dimostra la presenza di un definito e specifico impianto normativo nazionale in materia di prescrizione di farmaci non autorizzati, dal quale emerge chiaramente che non è ammessa la prescrizione di massa e generalizzata di farmaci o di indicazioni privi di AIC, e che l'impresa è tenuta a mantenere una posizione di sostanziale neutralità rispetto alle scelte terapeutiche adottate in scienza e coscienza dal medico³⁴. In questo contesto, infatti, l'azienda farmaceutica deve limitarsi a prendere atto delle valutazioni indipendenti delle autorità regolatorie e delle conseguenti scelte prescrittive effettuate dai clinici, fatti salvi gli adempimenti relativi a specifici obblighi di farmacovigilanza. Infatti, come si è già anticipato, in base alla normativa vigente ed al principio di precauzione che ne costituisce il presupposto teorico, in capo al titolare dell'AIC sussistono specifici

³⁰ L'eccezionalità di una tale terapia è stata confermata in giurisprudenza dalla sentenza della Corte di Giustizia di Giustizia UE – caso *Novartis/Apoxyt* dell'11 aprile 2013 (C-535/1); dalla sentenza Corte Regionale di Amburgo, sentenza del 14 gennaio 2014, 416 HKO 78/11; per analogia cfr. recente sentenza della Corte Costituzionale, 274/2014, resa nel caso *Stamina*. In tal senso, si veda anche F. Massimino, *La prescrizione dei farmaci off label: adempimenti, obblighi e responsabilità del medico*, in *Danno e resp.*, 2003.

³¹ Legge 296 del 27 dicembre 2006.

³² Legge 296/2006, art. 1 comma 796, lett. Z.

³³ Legge 24 dicembre 2007 n. 244.

³⁴ La giurisprudenza di legittimità ha sempre ribadito con chiarezza che il medico deve perseguire l'esclusiva finalità della cura del malato, senza lasciarsi condizionare da esigenze di natura diversa: cfr. Cass. pen., sent. n. 8254/2010 e n. 35922/2012. In tal senso, cfr. F. Massimino, *La responsabilità nella prescrizione dei farmaci tra scienza, coscienza e condizionamenti normativi*, in *Danno e resp.*, 2013; L. Benci, *La prescrizione e la somministrazione dei farmaci: responsabilità giuridica e deontologica*, Milano, 2007; C. Caravita, *Sui farmaci off label*, in *Ragiusan*, 2008, p. 287; M. Zana, *Ai limiti della responsabilità medica: l'uso off label dei farmaci*, in *Liber amicorum, per Francesco Busnelli, Il diritto civile tra principi e regole*, Milano, 2008; G. Iadecola, *Prescrizione di farmaci off label e responsabilità penale del medico*, in *Dir. pen. e proc.*, 2006, p. 9; A. Querci, *Farmaci off label e nuove frontiere della responsabilità civile*, in *Rass. dir. farm.*, 2009.

obblighi di farmacovigilanza anche in caso di utilizzo non approvato di un medicinale³⁵: registrare in modo dettagliato tutte le sospette reazioni avverse da medicinali, quand'anche riferito ad un suo utilizzo *off label*, osservate in Italia, nell'Unione Europea o in un Paese terzo e notificare con la massima urgenza, e comunque entro quindici giorni da quando ne ha avuto notizia, qualunque sospetta reazione avversa grave da medicinali verificatasi in Italia di cui sia venuto a conoscenza³⁶. Questi rappresentano pertanto i limiti - che esulano dal concetto di "pubblicità dei medicinali"³⁷ - entro i quali l'impresa può e deve agire anche con riferimento ad un farmaco od un'indicazione priva di AIC autolimitandosi in modo da evitare che il proprio comportamento possa essere equivocato quale promozione di un farmaco *off label*³⁸.

Anche questo - come si chiarirà meglio in seguito - rappresenta un elemento normativo rilevante ai fini di una appropriata valutazione del caso di specie con particolare riferimento all'aspetto delle informazioni trasmesse alle autorità regolatorie nel rispetto dei predetti obblighi.

Con riferimento invece al diverso profilo della rimborsabilità di un farmaco *off label*, in Italia all'epoca dei fatti la rimborsabilità di farmaci o di indicazioni non autorizzate era condizionata all'assenza di una valida alternativa terapeutica approvata.

La Legge n. 648/96 offriva infatti una possibilità di rimborso da parte del SSN per i farmaci *off label*, qualora non esistesse una valida alternativa terapeutica, stabilendo che, a tal fine, la Commissione Unica del Farmaco ("CUF") prima ed AIFA poi potesse elaborare un apposito elenco dei farmaci ammessi a tale rimborso eccezionale, che danno luogo alla c.d. Lista 648³⁹.

³⁵Art. 34 del Codice dei Medicinali e soprattutto art. 3 del Regolamento 726/2004/CE, come emendato dal Regolamento n. 1235/2010 e s.m.i.

³⁶ Ed ancora, è fatto obbligo al titolare dell'AIC, ed in particolare del suo Responsabile di Farmacovigilanza, di provvedere a che tutte le sospette reazioni avverse gravi ed inattese e la presunta trasmissione di agenti infettanti attraverso un medicinale verificatesi nel territorio di un Paese terzo e segnalate da personale sanitario, siano con la massima urgenza e comunque entro quindici giorni solari da quando ne ha avuto notizia, notificate all'AIFA secondo le modalità previste dalle linee direttrici elaborate dalla Commissione europea ai sensi dell'art. 106, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE.

³⁷ Art. 113 del Codice dei Medicinali.

³⁸ Diverse aziende farmaceutiche sono state sanzionate per la promozione e commercializzazione di farmaci *off label*: dal maggio 2004, Pfizer, Eli Lilly & Co., Bristol-Myers Squibb Co. ed altre imprese farmaceutiche sono state condannate a pagare un totale di 7 miliardi di dollari in multe; nel settembre 2007 Bristol-Myers Squibb un totale di 515 milioni di dollari; nel gennaio 2009 Lilly un totale di 1,42 miliardi di dollari. Ed ancora Johnson & Johnson, una multa pari a 1,2 miliardi dollari. I predetti limiti sono talmente stringenti da avere indotto la Corte di Giustizia a ritenere che un messaggio avente ad oggetto un farmaco non autorizzato sia da considerare pubblicità vietata anche se proveniente da un terzo indipendente ed al di fuori di un'attività commerciale o industriale (Corte di Giustizia, Causa C-421/207 – caso *Damgaard*).

³⁹ Il Provvedimento CUF del 17.01.1997 ha indicato i criteri ed i requisiti per l'inserimento dei farmaci nell'elenco, stabilendo che i soggetti legittimati ad attuare la proposta ed a presentare la documentazione necessaria per consentire l'ammissione del medicinale alla rimborsabilità individuandoli nella stessa Commissione, nelle associazioni dei pazienti, nelle società scientifiche e negli organismi sanitari pubblici e/o privati, con conseguente esclusione di qualsiasi ruolo attivo da parte delle imprese farmaceutiche.

Successivamente al Provvedimento dell’Autorità, a seguito del clamore mediatico suscitato, è sopravvenuta la nuova disciplina legislativa costituita dalla c.d. Legge Lorenzin - Legge 16 maggio 2014, n. 79 (conversione D.L. 36/2014 c.d. Decreto Lorenzin) che - integrando la disciplina di rimborsabilità dei farmaci *off label*, ossia la Legge 648/1996 - ha previsto la possibilità di inserimento nella Lista 648, previa valutazione di AIFA, di medicinali utilizzabili per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, ovvero i medicinali *off label*, anche in caso vi sia una alternativa terapeutica già 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 appropriatezza⁴⁰. Questo comporta che la rimborsabilità di un medicinale non autorizzato non implica alcun ampliamento delle facoltà del medico nella sua prescrizione, che deve comunque rimanere un’opzione eccezionale, sempre correlata alle specifiche condizioni cliniche del paziente, non altrimenti soddisfabili⁴¹.

A questo proposito, è altresì opportuno ricordare che, in applicazione della Legge Lorenzin, AIFA ha pubblicato la Determina n. 622 del 23 giugno 2014 (“Determina n. 622/2014”) inserendo nella Lista 648 l’indicazione terapeutica “*degenerazione maculare correlata all’età (AMD)*” di bevacizumab intravitreale. L’AIFA, con la suddetta Determina n. 622/2014, ha tuttavia sancito condizioni inderogabili per l’erogazione del bevacizumab intravitreale, circoscrivendo inizialmente la possibilità di somministrazione soltanto agli ospedali pubblici identificati dalle Regioni, per poi estenderla anche a quelli privati con determina del 30 gennaio 2015. La stessa Determina n. 622/2014 aveva inoltre circoscritto l’allestimento delle formulazioni magistrali a base di bevacizumab alle sole “*farmacie ospedaliere, in possesso dei necessari requisiti, nel rispetto delle norme di buona preparazione*”, ma successivamente la Determina dell’AIFA del 28 aprile 2017 ha esteso questa possibilità anche alle farmacie che operano sul territorio, al di fuori degli ospedali. In particolare, la decisione di AIFA di affidare inizialmente l’allestimento del medicinale alle sole farmacie ospedaliere, e non alle farmacie private, era stata presa sulla base di evidenze raccolte - su mandato del Ministero della Salute - dal Consiglio Superiore di Sanità, dopo specifica istruttoria, in contraddittorio con gli operatori del settore e sentita anche la stessa AIFA⁴², e deve comunque essere considerata ed applicata in combinato con la somministrazione «in ambiente di utilizzo specifico» e con la necessità di

⁴⁰ Si vedano in proposito le osservazioni critiche espresse, tra gli altri, da Comandè-Nocco, “*Hard cases make bad law*”. O no? L’Antitrust, il caso Avastin-Lucentis ed i farmaci *off label*, in *Rivista Italiana di Medicina Legale*, 2014, 3, 779.

⁴¹ Cfr. F. Massimino, *La prescrizione dei farmaci off label: adempimenti, obblighi e responsabilità del medico*, in *Danno e resp.*, 2003; per ulteriori approfondimenti si veda anche: F. Massimino, *Profili giuridici dell’accesso dei pazienti ai medicinali non autorizzati e problematiche applicative della Legge Balduzzi*, in *Sanità pubblica e privata*, 2017.

⁴² Cfr. audizioni tenutesi “nella seduta straordinaria della Sezione V del 14 aprile 2014” di AIFA, di SOI (Società Oftalmologica Italiana), di SIR (Società Italiana della Retina) e di SIFO (Società Italiana di Farmacia Ospedaliere).

«attivazione di strumenti di monitoraggio»⁴³. In particolare, dalle risultanze istruttorie era emerso che solo le farmacie ospedaliere possono garantire la “sterilità” del prodotto farmaceutico e che il relativo “*confezionamento certificato*”, da parte delle predette farmacie, unitamente alla somministrazione “*nei centri ospedalieri di alta specializzazione individuati dalle Regioni*” era ritenuto l’unico modo per garantire la tutela dei pazienti e degli stessi medici preposti alla somministrazione del bevacizumab, medicinale non sviluppato, né autorizzato per la cura della maculopatia essudativa; solo in un secondo momento, come anticipato, la Determina di AIFA del 28 aprile 2017 ha consentito l’attività di allestimento anche alle farmacie private.

I requisiti per l’allestimento di bevacizumab intraoculare confermano che l’attività di preparazione del medicinale deve avvenire nel rispetto di specifici requisiti, così come indicati dall’AIFA e dalla normativa di riferimento e, più precisamente, da quanto previsto per le formulazioni magistrali. Infatti, nel caso di specie non si è in presenza di un medicinale che viene meramente prescritto e somministrato al di fuori delle indicazioni approvate nei limiti previsti dalla normativa vigente in tema di *off label*, ma di un medicinale non autorizzato derivato dalla manipolazione e trasformazione del farmaco originario. In particolare, AIFA condiziona la rimborsabilità di bevacizumab intraoculare al fatto che sia allestito come una formulazione magistrale che, in quanto tale, per poter essere legittima, deve rispettare determinati requisiti normativi. Più precisamente, in base alla normativa nazionale vigente⁴⁴ e come confermato dalla giurisprudenza europea, l’allestimento di una preparazione magistrale deve necessariamente avvenire in un momento successivo ad una “*specifica prescrizione personalizzata*”, rivolta ad un «un paziente specificamente designato identificato prima di ogni singola preparazione del medicinale di cui trattasi, preparazione che deve essere realizzata specificamente per il paziente medesimo (la preparazione di un medicinale deve necessariamente intervenire successivamente all’effettuazione della prescrizione destinata ad un malato determinato)»⁴⁵. Devono dunque ricorrere le “esigenze speciali” di cui all’art. 5 della direttiva 2001/83/CE riferite esclusivamente allo specifico bisogno terapeutico del paziente, non soddisfabile con i trattamenti dotati di AIC, senza che possa assumere rilevanza, quale “esigenza speciale”, l’aspetto economico.

A tal proposito, una posizione chiara è già stata assunta dal Consiglio di Stato che, con sentenza n. 4257/2016 ha stabilito che le formule magistrali sono caratterizzate da unicità ed estemporaneità, possono essere allestite soltanto dopo una prescrizione medica personalizzata e dunque non possono confondersi con prodotti realizzati in via seriale e quindi in modo uguale, ripetuto e continuativo⁴⁶. D’altra parte, come si è già anticipato, in termini generali, la decisione delle

⁴³ Il fatto poi che la Determina AIFA n. 79/2015 abbia legittimato l’utilizzo di bevacizumab intraoculare anche in strutture private non muta la *ratio* relativa alla preclusione delle farmacie private di operare qualsivoglia attività in relazione al bevacizumab intravitale.

⁴⁴ *Ex multis*, art. 8 del decreto ministeriale 18 novembre 2003.

⁴⁵ Sentenze C-544/13 C-545/13, caso *Abcur/Apoteket*.

⁴⁶ Cfr. in tal senso F. Massimino *Formulazione magistrale, esenzione galenica e facoltà di confezionamento dei medicinali*, in *Dir. Industriale*, 2016.

autorità nazionali di rimborsare eccezionalmente un medicinale o un'indicazione non approvati non fa venire meno il carattere straordinario del suo utilizzo.

Al contrario, nella fattispecie concreta *de qua*, in base ai consumi che il Provvedimento attribuisce a bevacizumab intraoculare si può dedurre che, più che allestimento di formulazioni magistrali per esigenze cliniche specifiche ed individuali nel rispetto di quanto ammesso dalla normativa, è riscontrabile una vera e propria produzione seriale di bevacizumab intraoculare per una tipologia indistinta e generalizzata di pazienti. In particolare, dagli atti emerge che bevacizumab intraoculare viene fabbricato serialmente e, pertanto, il prodotto in questione non potrebbe considerarsi una preparazione galenica magistrale sterile ma dovrebbe, al contrario, essere dotato di una obbligatoria AIC ai sensi della normativa nazionale ed europea⁴⁷.

In questo contesto, come si chiarirà meglio di seguito, il mercato rilevante descritto dall'Autorità sembrerebbe fondato sull'inclusione di un medicinale illecito.

2.3. Il mercato rilevante o i mercati rilevanti?

Alla luce di quanto rappresentato dal quadro normativo e regolatorio europeo e nazionale, è pacifico che le disposizioni delineate mirino a limitare di fatto la possibilità di somministrazione del medicinale non autorizzato esclusivamente in casi eccezionali a fronte di specifiche esigenze terapeutiche del singolo paziente. Tali aspetti confermerebbero pertanto la relazione di alternatività e di non sostituibilità tra farmaci dotati di AIC e farmaci non approvati dal punto di vista del paziente, del medico e del produttore. In termini generali, pertanto, in linea teorica si possono individuare quattro tipologie di mercati: (i) quello costituito dal farmaco dotato di AIC e autorizzato dalle autorità regolatorie, (ii) quello rappresentato dal farmaco *off label* e quindi prescritto al di fuori delle indicazioni autorizzate e nei limiti previsti dalla normativa vigente e quindi solo in casi eccezionali di personalizzazione della terapia, in cui il medico - sotto la sua diretta responsabilità - ritenga che il singolo paziente, affetto da una determinata patologia, non possa essere propriamente trattato con un farmaco avente apposita AIC rivelatosi concretamente incompatibile con le esigenze del singolo paziente, (iii) l'area della c.d. formula magistrale per utilizzi eccezionali, destinata alla cura di specifici pazienti che non possono essere curati utilmente con farmaci autorizzati e per i quali la preparazione del farmaco viene effettuata sulla base di una ricetta compilata dal medico prima del suo allestimento⁴⁸ e (iv) quello costituito dai prodotti illeciti, fabbricati in modo industriale senza l'obbligatoria autorizzazione, in violazione del marchio e del brevetto del prodotto autorizzato, e commercializzati su tutto il territorio nazionale in assenza di AIC.

⁴⁷ In aggiunta, tale tipologia di fabbricazione richiederebbe anche l'obbligatoria autorizzazione alla fabbricazione dei medicinali (art. 40.1 della Direttiva 2001/83/CE). In tal senso, cfr. casi *Abcur/Apothek* (C-544/13 C-545/13), e *Hecht-Pharma/Hohenzollern Apotheke* (C-276/15).

⁴⁸ Art. 3.1 Direttiva 2001/83.

Sulle base di questa segmentazione, occorre verificare se esistano, ed eventualmente quali siano, le aree di sovrapposizione tra tali mercati, ovvero se invece debbano considerarsi distinti e alternativi.

Ai fini della determinazione del mercato rilevante in ambito farmaceutico, il primo punto da cui partire nell'analisi riguarda la presenza o meno dell'AIC per uno specifico medicinale. È questo un concetto fondamentale, poiché la definizione del mercato rilevante rappresenta il primo elemento da considerare nel caso di sospetta violazione delle regole sulla concorrenza⁴⁹. Infatti, l'individuazione del mercato rilevante rappresenta una delle operazioni maggiormente delicate in tema di applicazione del diritto antitrust in quanto essa svolge il ruolo di strumento utile al fine di definire ed identificare lo scenario nel quale occorre valutare la sussistenza di un eventuale illecito anticoncorrenziale ed il relativo grado di offensività. In casi d'intesa, in particolare, l'individuazione del mercato rilevante è sempre successiva all'accertamento dell'illecito, in quanto sono l'ampiezza e l'oggetto dell'intesa a circoscrivere il mercato di riferimento, nonché gli attori dello stesso. Per poter sostenere che due imprese sono concorrenti in un mercato rilevante, è infatti necessario dimostrare che le stesse producono e commercializzano legittimamente i medesimi beni o servizi⁵⁰ destinati a quel determinato mercato (offerta), che possono soddisfare una pluralità di acquirenti (domanda) e che nei confronti di tali acquirenti possano competere al fine di acquisire quote di mercato, fidelizzare la propria clientela utilizzando tutte le leve concorrenziali a disposizione: qualità dei prodotti offerti, condizioni di distribuzione e consegna, condizioni di fornitura, prezzi, ecc.. Alla luce di ciò, nella definizione del mercato rilevante ai fini dell'applicazione dell'art. 101 TFUE, le autorità della concorrenza non possono prescindere dal considerare i vincoli normativi e regolamentari che, nel settore farmaceutico, circoscrivono l'uso dei farmaci al di fuori dell'AIC a situazioni del tutto eccezionali e residuali, con la conseguenza che - dal punto di vista della domanda - un determinato farmaco utilizzato in concreto per un'indicazione terapeutica non autorizzata non può essere considerato sostitutivo di uno o più medicinali dotati di AIC per la stessa indicazione terapeutica. Esso, infatti, può essere legittimamente somministrato soltanto quando specifiche considerazioni di natura puramente terapeutica inducono il medico prescrittore a ritenere che, uno specifico paziente, non possa essere trattato con farmaci debitamente autorizzati, come confermato dalla giurisprudenza della Corte⁵¹.

Se è vero quanto indicato, la somministrazione di bevacizumab intraoculare, non essendo dotato di AIC, dovrebbe considerarsi legittima solo laddove la prescrizione medica non sia destinata alla generalità dei pazienti, ma integri gli

⁴⁹ Esso è funzionale a stabilire la portata delle regole sulla concorrenza rispetto alle pratiche restrittive, all'abuso di posizione dominante (Regolamento CE n. 1/2003) e la portata dei regolamenti sulle fusioni (Regolamento CE n. 139/2004).

⁵⁰ Cfr. decisione della Commissione del 21.9.2012, caso n. COMP/M.6458, *Universal Music Group/EMI Music*, par. 197-200, come si vedrà successivamente.

⁵¹ Punto 57 sentenza della Corte, che richiama le sentenze del 29 marzo 2012, *Commissione/Polonia*, C-185/10, EU:C:2012:181, punto 36, nonché del 16 luglio 2015, *Abcur*, C-544/13 e C-545/13, EU:C:2015:481, punto 56.

estremi di personalizzazione della terapia, e quindi sia eccezionalmente rivolta ad uno specifico soggetto, non compatibile ai trattamenti autorizzati con apposita AIC, a vantaggio del quale deve pertanto essere eventualmente allestita *ad hoc* una formula magistrale. Oltre al fatto che, nel caso di specie, bevacizumab dovrebbe essere somministrato per uso intraoculare soltanto qualora i medicinali autorizzati per tali trattamenti si siano rivelati inadeguati rispetto ai bisogni terapeutici individuali del singolo paziente, come recentemente confermato anche dal *Conseil d'Etat* francese nella sentenza del 24 febbraio 2017⁵².

Inoltre, appare verosimile che se la legittimità della domanda del prodotto – e cioè la sua prescrizione da parte del medico – è subordinata alla presenza di circostanze molto specifiche, anche la sua offerta - e cioè l'allestimento e la commercializzazione della formula magistrale - dovrebbe soggiacere a precisi requisiti di straordinarietà, che escludono in radice una fabbricazione standardizzata e seriale.

2.4. La posizione della Corte di Giustizia

I profili sopra riassunti sono riecheggianti anche nella sentenza della Corte del 23 gennaio 2018.

Sulla seconda, terza e quarta questione, la Corte ha enunciato alcuni principi generali sulla base dei quali, ai fini della definizione del mercato rilevante, «il mercato dei prodotti da prendere in considerazione comprende tutti i prodotti e/o servizi che sono considerati intercambiabili o sostituibili dal consumatore, in ragione delle loro caratteristiche, dei loro prezzi e dell'uso al quale sono destinati»⁵³ e ancora, che nell'ambito dello stesso mercato «vi possa essere concorrenza effettiva tra i prodotti o servizi che ne fanno parte, il che presuppone un sufficiente grado di intercambiabilità per lo stesso uso tra tutti i prodotti o servizi che fanno parte dello stesso mercato»⁵⁴. Un altro aspetto rilevante richiamato dalla Corte è altresì quello secondo cui «l'intercambiabilità o la sostituibilità non si valuta unicamente in relazione alle caratteristiche oggettive dei prodotti e dei servizi di cui trattasi. Si devono prendere in considerazione anche le condizioni della concorrenza, nonché la struttura della domanda e dell'offerta nel mercato»⁵⁵.

Sulla base di tali presupposti, la Corte precisa pertanto che «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 concreto rapporto

⁵² In tale sentenza, il *Conseil d'Etat* francese chiarisce che il prodotto in questione può essere «utilizzato per un numero limitato di pazienti, come alternativa terapeutica a *Lucentis* o *Eylea* in particolare nei casi di fallimento terapeutico di questi due medicinali autorizzati» (par. 28 sentenza).

⁵³ Punto 50 della sentenza della Corte.

⁵⁴ Punto 51 della sentenza della Corte che richiama la sentenza del 13 febbraio 1979, *Hoffmann-La Roche/Commissione*, 85/76, EU:C:1979:36, punto 28.

⁵⁵ Punto 51 della sentenza della Corte che richiama, in relazione all'articolo 102 TFUE, la sentenza del 9 novembre 1983, *Nederlandsche Banden-Industrie-Michelin/Commissione*, 322/81, EU:C:1983:313, punto 37.

di sostituibilità con i primi». Tuttavia, la Corte chiarisce anche che, nel valutare un siffatto rapporto di sostituibilità, l'autorità della concorrenza deve tener conto dell'esame di conformità del prodotto alle disposizioni che ne disciplinano la fabbricazione e la commercializzazione, che sia stato condotto dalle autorità o dai giudici competenti⁵⁶.

La Corte, coerentemente con quanto previsto dalla normativa sopra illustrata, puntualizza infatti che «si deve sottolineare che il fatto che taluni prodotti farmaceutici siano fabbricati o venduti in modo illecito impedisce, in linea di principio, di considerarli come sostituibili o intercambiabili, sia dal lato dell'offerta, a causa dei rischi giuridici, economici, tecnici o di lesione alla reputazione a cui espongono i produttori e i distributori di tali prodotti, che dal lato della domanda, tenuto conto, in particolare, dei rischi per la salute pubblica che essi generano presso gli operatori sanitari e i pazienti»⁵⁷.

I giudici enucleano quindi un principio fondamentale, che in precedenza non era mai stato sancito con chiarezza dalle autorità europee: in particolare, in altri casi⁵⁸ era stato chiarito che prodotti commercializzati in violazione della legge non possono pertanto considerarsi quale una valida alternativa a quelli messi in commercio legittimamente.

Viene quindi richiamata la normativa di cui alla Direttiva e al Regolamento sopra illustrati con particolare riferimento alla deroga di cui all'art. 5 par. 1 della Direttiva sulla base della quale l'utilizzo di un medicinale privo di AIC sia ammesso solo in presenza di specifiche condizioni quali quelle di rispondere ad esigenze speciali e per rispondere ad un'ordinazione leale e non sollecitata, destinati a determinati pazienti, sotto la responsabilità personale e diretta dell'operatore sanitario, nelle situazioni in cui il medico ritenga che lo stato di salute di propri specifici pazienti richieda la somministrazione di un medicinale di cui non esiste l'equivalente autorizzato sul mercato nazionale o che non risulti disponibile sul

⁵⁶ Punto 61 della sentenza della Corte. Per completezza si segnala che la Corte ha altresì commentato «...per quanto riguarda il procedimento principale, nessun elemento del fascicolo suggerisce che, al momento dell'applicazione dell'articolo 101 TFUE da parte dell'AGCM, l'eventuale illiceità delle condizioni di riconfezionamento e di prescrizione dell'Avastin destinato all'uso off label, allegata dalla Roche, fosse stata accertata dalle autorità preposte al controllo del rispetto della normativa farmaceutica o dai giudici nazionali» (punto 62), in tal senso estendendo le proprie valutazioni a circostanze di fatto rimesse alla competenza esclusiva del Giudice nazionale, che dovrà quindi pronunciarsi sulla base di una conoscenza dei fatti ben più ampia di quella della Corte Di Giustizia.

⁵⁷ Punto 52 della sentenza della Corte.

⁵⁸ Cfr. decisione della Commissione del 21.9.2012, caso n. COMP/M.6458, *Universal Music Group/EMI Music*, §§ 197-200: in tal caso la Commissione “has never considered ... that legitimate and unauthorised supplies of music belong to the same product market”, in quanto la musica illegale non può costituire una valida alternativa commerciale per i distributori. Analogamente, sebbene le sigarette di contrabbando rappresentino una percentuale significativa delle vendite complessive (in alcuni Stati anche superiore al 20%), le stesse non sono tenute in considerazione nella definizione del mercato rilevante e nel computo delle quote degli operatori del settore (cfr. ad esempio, *Sigarette, cresce il contrabbando: in Italia costa allo Stato 770 milioni di mancato gettito*, 15 luglio 2015, disponibile on-line all'indirizzo www.firstonline.info/a/2015/07/15/sigarette-cresce-il-contrabbando-in-italia-costa-a/932cf763-b9b4-48c3-8d20-d6bdc60da777).

mercato medesimo⁵⁹. Con riferimento al caso di specie si evidenzia che - proprio a fronte del fatto che la produzione di un medicinale è soggetta a un regime di autorizzazione, salvo che per le operazioni di riconfezionamento eseguite per la fornitura al dettaglio da parte di operatori - «il riconfezionamento dell’Avastin ai fini del suo utilizzo in oftalmologia richiede quindi, in linea di principio, un’autorizzazione, salvo il caso in cui tale operazione sia eseguita soltanto per la fornitura al dettaglio, da parte di farmacisti in farmacia, o da altre persone legalmente autorizzate negli Stati membri»⁶⁰. Nel proseguire con il proprio ragionamento, nella sentenza⁶¹ viene poi espressamente richiamato il principio secondo cui un medicinale fabbricato o venduto in modo illecito non può considerarsi sostituibile o intercambiabile «sia dal lato dell’offerta, a causa dei rischi giuridici, economici, tecnici o di lesione alla reputazione a cui espongono i produttori e i distributori di tali prodotti, che dal lato della domanda tenuto conto, in particolare, dei rischi per la salute pubblica che essi generano presso gli operatori sanitari e i pazienti»⁶².

Appare pertanto degno di riflessione il fatto che la Corte nella sentenza riconosca il principio per cui un farmaco prescritto o venduto in violazione di legge non possa essere considerato sostituibile o intercambiabile con un altro, e pertanto non possa appartenere allo stesso mercato di quello autorizzato. Nell’elaborare tale concetto teorico, rimette la verifica esaustiva di tali condizioni «alle autorità preposte al controllo del rispetto della normativa farmaceutica o dai giudici nazionali»⁶³.

In modo coerente e complementare con questo principio, già in precedenza la Corte aveva anche chiarito che, in assenza di autorizzazione alla produzione e di AIC, costituiscono violazione della normativa sia la fabbricazione di un medicinale che avvenga con «produzione industriale e standardizzata di quantità significative, ai fini dello stoccaggio e vendita all’ingrosso», negoziando il prezzo e offrendo un “servizio per abbonamento» in assenza di previa identificazione del paziente⁶⁴, e quindi al di fuori della ristretta area di legittimità delle formulazioni magistrali, sia la manipolazione del prodotto originario per l’inserimento in siringhe preimpilate, non effettuato sulla base di precedenti ricette individualizzate⁶⁵.

I prodotti “illegali” formano pertanto un mercato parallelo e distinto rispetto a quello dei prodotti legittimamente immessi in commercio; oltre a contribuire allo sviluppo di attività che potrebbero essere potenzialmente illecite, i rivenditori e gli utilizzatori che acquistano prodotti illegittimamente immessi in commercio possono incorrere in violazioni normative e sanzioni con la conseguenza che tali prodotti non costituiscono, in linea generale, validi sostituti e concorrenti di quelli leciti.

⁵⁹ Punti 56 e 57 della sentenza della Corte.

⁶⁰ Punto 58 della sentenza della Corte.

⁶¹ Cfr. punto 52 della sentenza, nel quale la Corte si discosta peraltro dalle conclusioni dell’Avvocato Generale (cfr. punti 87-90).

⁶² Punto 60 della sentenza della Corte.

⁶³ Punto 60 della sentenza della Corte.

⁶⁴ Sentenze C-544/13 C-545/13, Caso *Abcur/Apoteket*.

⁶⁵ Caso *Novartis/Apozyt*, caso che riguarda proprio Avastin e Lucentis.

2.5. *Principi della Corte e circostanze di fatto*

La conclusione della Corte assume quindi un'importanza notevole per il ruolo determinante attribuito alla autorità nazionali. A tal proposito ci si chiede se – accanto all'AIFA, sulla quale si tornerà in seguito – anche l'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato possa rientrare o meno nella definizione di autorità preposte al controllo del rispetto della normativa farmaceutica come espresso dalla Corte, o entro quali limiti la stessa Autorità possa disinteressarsene.

Ebbene, l'Autorità tra i vari compiti affidatigli è primariamente chiamata a garantire la tutela della concorrenza e del mercato⁶⁶, contrastare le pratiche commerciali scorrette nei confronti dei consumatori e delle microimprese⁶⁷ nonché tutelare le imprese dalla pubblicità ingannevole e comparativa⁶⁸. Pertanto, come ampiamente esposto, il rispetto dell'assetto normativo in ambito farmaceutico relativamente alla fabbricazione, promozione, commercializzazione è il presupposto necessario ai fini della valutazione delle dinamiche concorrenziali, a cui l'Autorità preposta alla salvaguardia della concorrenza non può sottrarsi. In particolare, la non conformità della domanda e dell'offerta di un medicinale e, nel caso di specie, di bevacizumab intraoculare con il quadro normativo vigente, avrebbe dovuto e dovrebbe tuttora assumere rilevanza per l'Autorità chiamata in prima istanza a salvaguardare il mercato. Peraltro, in tal senso è da considerare che – come sottolineato dalla Corte – se un'offerta illecita non può considerarsi parte del mercato rilevante, ma se nondimeno di fatto si sviluppa comunque, essa deve in ogni caso sfuggire alla tutela concorrenziale, proprio perché illecita. Questo significa che le condotte eventualmente poste in essere in tali condizioni non possono in ogni caso ritenersi restrittive della concorrenza, non sussistendo alcuna concorrenza legittima e meritevole di tutela in tale mercato, e pertanto l'Autorità deve tenere in considerazione anche questo elemento nell'ambito delle proprie valutazioni.

Nell'ambito dei compiti affidatigli per legge, l'Autorità è altresì chiamata a garantire che sul mercato non avvengano pratiche anticoncorrenziali⁶⁹. In tal senso, si richiama la disciplina contenuta nell'art. 2598 primo comma c.c. in tema di atti di concorrenza sleale la quale prevede che «Ferme le disposizioni che concernano la tutela dei segni distintivi e dei diritti dei brevetti, compie concorrenza sleale chiunque: 1) usa nomi o segni distintivi idonei a produrre confusione con i nomi o segni distintivi legittimamente usati da altri, o imita servilmente i prodotti di un concorrente, o compie con qualsiasi altro mezzo atti idonei a creare confusione con i prodotti o con l'attività di un concorrente». Ciò significa che, a parere di chi scrive, l'Autorità, soggetto di diritto pubblico ed indipendente, non può considerarsi estranea a certe dinamiche, fondamentali ai fini della definizione del mercato rilevante, fosse anche solo limitandosi a segnalare ad altre autorità competenti (e.g. Procura della Repubblica, altre autorità giudiziarie) la sussistenza di potenziali pratiche commerciali scorrette – disciplinate dal Codice

⁶⁶Legge n. 287/1990.

⁶⁷D. Lgs n. 206/2005.

⁶⁸D. Lgs. 145/2007.

⁶⁹Art. 2598 c.c. Atti di concorrenza sleale.

del Consumo, come emendato nel 2007 - che meritino un eventuale approfondimento in altre sedi, ma non potrebbe mai, per sua natura, esimersi dal considerare la sussistenza tali aspetti. D'altro canto, come si chiarirà meglio al paragrafo successivo, un'Autorità a tutela della concorrenza non può non riconoscere la posizione ed il ruolo delle competenti agenzie regolatorie in ambito farmaceutico valutando attentamente i confini delle proprie competenze rispetto a quelle di altri enti⁷⁰. In questo contesto, l'Autorità dovrebbe considerare la fungibilità o meno dell'AIC dei medicinali quale elemento di riferimento nella definizione del mercato rilevante, anche alla luce della normativa in materia di AIC e di prescrizione e produzione di medicinali non autorizzati, con la conseguenza che non si potrebbe collocare un medicinale privo di AIC prodotto e commercializzato illegittimamente all'interno del mercato rilevante in cui opera un farmaco avente AIC.

La tematica in discussione è certamente complessa ed articolata posto che i profili regolatori non possono essere reputati marginali rispetto alla definizione del possibile mercato nel settore farmaceutico, giacché la regolazione definisce il perimetro di funzionamento del mercato a specifica tutela della salute, ed essi sono quindi fattori imprescindibili anche ai fini delle valutazioni antitrust.

Per tali ragioni, l'analisi di conformità al diritto europeo e alle legislazioni nazionali in materia di medicinali è il presupposto fondante a cui si dovrebbero attenere anche le Autorità di concorrenza comunitarie e nazionali nella valutazione dei comportamenti o per qualificare il mercato rilevante *ex art.* 101 TFUE, senza che un ipotetico obiettivo di rafforzamento della concorrenza possa consentire deroghe o eventuali condotte illegittime in violazione delle norme in vigore.

In tal senso all'Autorità è richiesto di operare un'approfondita istruttoria intesa al qualificare giuridicamente un'attività, come quella di produzione e commercializzazione di un medicinale, al fine di verificare se essa avvenga in violazione sia della normativa di settore - mediante l'attività di manipolazione e frazionamento del medicinale al fine di renderlo idoneo all'utilizzo intraoculare per il quale lo stesso non è autorizzato - nella misura in cui le attività poste in essere da tali operatori possono costituire una violazione della disciplina dettata in materia di concorrenza sleale. Peraltro, se è vero che la produzione di bevacizumab intraoculare avviene da parte delle farmacie o da altri soggetti su base seriale, si potrebbe determinare anche una violazione delle norme a tutela del brevetto, a fronte della manipolazione di Avastin oncologico avvenuta senza il consenso del titolare del brevetto⁷¹, vale a dire in palese violazione di quanto previsto dalla prima parte del citato art. 2598 del Codice Civile. Se ciò fosse confermato, tali atti

⁷⁰ Si vedano le critiche molto nette espresse in proposito da Sirena, *Farmaci off label*. Il Garante ha interpretato il suo ruolo e i suoi compiti in una chiave esorbitante, in *quotidianosanità.it*, settembre 2014, che intravede addirittura delicatissimi profili di dubbia costituzionalità nell'operato dell'Autorità. Ma censure altrettanto esplicite si ritrovano, tra gli altri, in: Rossi-Calia-Pace, *Il caso Novartis - La Roche: genio o sregolatezza dell'Autorità antitrust?* in *Persona e Danno*, ottobre 2014; Sileoni, *Caso Avastin/Lucentis. La regolazione del commercio dei farmaci, tra tutela della salute e vincoli di spesa pubblica*, IBL Briefing Paper n. 141, novembre 2014.

⁷¹ cfr. C. Varrone, *La funzione di compliance normative delle società farmaceutiche e la nozione di mercato rilevante alla luce della sentenza del TAR Lazio n. 12168/2014*, *GiustAmm.it*, 2015.

integrerebbero anche la violazione della normativa a tutela dei segni distintivi, in quanto il “nuovo” farmaco che viene messo in commercio sarebbe verosimilmente idoneo a creare confusione con il medicinale legittimamente contrassegnato con il marchio Avastin⁷² e con l’attività imprenditoriale legittimamente svolta dal Gruppo Roche quale titolare del brevetto. In altri termini, la concorrenza sleale si realizzerebbe da parte di chi manipola il farmaco di partenza, senza il consenso del titolare del brevetto, e lo commercializza creando una indebita confusione sul mercato⁷³. A tal proposito, la Corte stabilisce espressamente che «l’autorità nazionale garante della concorrenza 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 tale esame, valutandone i possibili effetti sulla struttura della domanda e dell’offerta»⁷⁴. Pertanto, ai fini della individuazione del mercato rilevante sarebbe quindi necessario tener conto, dal lato dell’offerta, dell’attività economica posta in essere da terzi per la produzione e commercializzazione di un nuovo farmaco, mediante l’illecita utilizzazione del principio attivo di Avastin; in secondo luogo, dal lato della domanda, dell’attività professionale dei medici prescrittori che utilizzano il farmaco per finalità terapeutiche diverse da quelle individuali e personalizzate come richiesto dalla normativa.

406

Queste fattispecie ricadono quindi nella competenza dell’Autorità, la quale, tuttavia, non sembra aver approfondito tali tematiche nell’ambito della propria istruttoria.

Pertanto, se tale situazione di fatto non venisse in alcun modo considerata, si arriverebbe al paradosso di legittimare coloro che perseguono la realizzazione di profitti illeciti in violazione della regolamentazione di settore e di quella generale della concorrenza a discapito della tutela dei pazienti. D’altro canto, l’osservanza delle norme appositamente dettate per la tutela della salute, nel rispetto dei diritti legittimamente riconosciuti al titolare del marchio, del brevetto farmaceutico e della relativa AIC rilasciata per l’utilizzazione del farmaco in conformità alle modalità disposte dalle autorità regolatorie, sarebbe funzionale anche ad una corretta applicazione dell’art. 32 della Costituzione⁷⁵.

Spetterà pertanto al Consiglio di Stato la valutazione della situazione di fatto e quindi, a fronte della situazione di incertezza sollevata dallo stesso in sede di rinvio pregiudiziale, verificare se, all’epoca dei fatti, vi sia effettivamente stato il rispetto della normativa farmaceutica, nei termini previsti dalla sentenza della Corte «fatte salve le verifiche che spetta al giudice del rinvio se del caso

⁷² L. Orlando su “Diritto24” de “il Sole 24 Ore” del 20 giugno 2014 dal titolo “*Fino a che punto è legittimo l’uso del marchio proprietario nel caso di somministrazione di farmaci off label?*”

⁷³ Cfr. F. G. Ferrari- F. Massimino, *Diritto del farmaco, medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, Bari, 2015, pag. 299 e ss.

⁷⁴ Punto 61 della sentenza della Corte.

⁷⁵ F. Massimino, *Marchio farmaceutico, decadenza e motivi legittimi per il non uso: presupposti e profili regolatori*, Diritto Industriale, 2016.

effettuare»⁷⁶ e se l’Autorità abbia adeguatamente accertato le circostanze di sua diretta pertinenza⁷⁷.

Nel fare ciò, è probabile che il Consiglio di Stato tenga in considerazione la posizione delle autorità regolatorie primariamente competenti in ambito farmaceutico e, nel caso di specie, di AIFA, al fine di accertare la verosimile esistenza di un mercato illegittimo.

Sotto questo profilo, occorre infatti ricordare che qualsivoglia tematica relativa ai medicinali nei diversi ordinamenti è presidiata e gestita come competenza esclusiva da Agenzie regolatorie che operano a livello europeo o nazionale, che sono rispettivamente l’EMA e l’AIFA. Più precisamente, AIFA è, a livello nazionale, l’unico ente regolatore cui è affidata in via esclusiva la competenza a deliberare in tema di farmaci anche in termini di equivalenza tra gli stessi⁷⁸ (equivalenza intesa sia sotto il profilo dell’efficacia terapeutica che della sicurezza)⁷⁹, avvalendosi eventualmente del parere di EMA per i medicinali autorizzati per via centralizzata⁸⁰. Con riferimento al caso che ci occupa, AIFA ha da sempre evidenziato la differenza tra le molecole Bevacizumab (Avastin) e Ranimuzumab (Lucentis). AIFA ha poi avuto diverse ulteriori occasioni per

⁷⁶ Punto 63 della sentenza della Corte.

⁷⁷ Sempre con riferimento a tale aspetto, si comprende poco il richiamo della Corte – quasi a voler dirimere la questione – alla decisione di EMA e della Commissione, relativa al non accoglimento della richiesta della Roche volta ad includere nell’elenco degli “effetti indesiderati” alcuni effetti collaterali negativi legati all’uso intravitreale di Avastin, a cui è stato dato seguito solo con la menzione fra le “avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”. Tale aspetto non è infatti, a parere di chi scrive, coerente con le argomentazioni sollevate dalla Corte nell’ambito di tale quesito con riferimento alla definizione del mercato rilevante. Infatti, innanzitutto il fatto richiamato rappresenta il comportamento oggettivo, autonomo ed indipendente dell’autorità regolatoria, inoltre, tale fatto non attesta in alcun modo che Roche abbia adottato un comportamento anticoncorrenziale né che le informazioni comunicate alle suddette autorità fossero artificiose o comunque idonee ad indurle in errore.

⁷⁸ Peraltro, il principio secondo cui il giudizio di sostituibilità terapeutica con altri farmaci deve essere accertato sulla base dei pronunciamenti ufficiali degli organi scientifici è confermato dall’Autorità nel caso A480, Incremento prezzi farmaci Aspen, in Boll. A.G.C.M. n. 36/2016, al punto 278 ove si afferma che «la valutazione scientifica circa l’assenza di sostituibilità terapeutica è preordinata all’esame della sostituibilità di tipo economico. In assenza di sostituibilità terapeutica è impossibile qualsiasi comparazione economica tra i farmaci Cosmos e altri prodotti». Parte della dottrina specialistica che si è occupata del tema ha altresì evidenziato che l’Autorità avrebbe assunto, nel caso in commento, la sicurezza ed idoneità terapeutica di Avastin in campo oftalmico come presupposto inconfutabile del provvedimento, sostituendosi — per tal via — in valutazioni di esclusiva competenza del regolatore. In tal senso Sileoni, op. cit., 4 e Colangelo, Il caso Avastin/Lucentis, op. cit., 224, secondo la quale “*permane sul tema (della equivalenza terapeutica) dei due farmaci una varietà di valutazioni che non aiuta a dissolvere le tante perplessità espresse sull’uso dei prodotti in questione*”.

⁷⁹ L’articolo 15, comma 11 ter, del decreto legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito con modificazioni in legge 7 agosto 2012, n. 135, dispone espressamente che «nell’adottare eventuali decisioni basate sull’equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti differenti principi attivi, le Regioni si attengono alle motivate e documentate valutazioni espresse dall’Agenzia italiana del farmaco».

Proprio nell’ambito di un caso giudiziario legato alla possibilità di utilizzo di bevacizumab intraoculare, la stessa Corte Costituzionale ha ribadito la competenza esclusiva di AIFA con la sentenza n. 274/2014, dichiarando l’incostituzionalità di una legge della Regione Emilia Romagna che pretendeva di ampliare i poteri regionali, in violazione dell’art. 117 Cost..

⁸⁰ Regolamento CE 726/2004 e s.m.i..

ribadire la propria posizione, in primis durante la riunione della CTS del marzo 2014 durante la quale il presidente della stessa, richiamando una precedente riunione del 2012 ha ribadito che i due medicinali non sono uguali, ma anche con successivi comunicati⁸¹, nel corso dell'audizione del 14 aprile 2014, dinanzi al Consiglio Superiore di Sanità (CSS)⁸², nonché nel corso del XI Congresso dell'Associazione Coscioni⁸³. A questo proposito, si noti che la posizione di AIFA e il suo comportamento sono stati avallati da fonti più che autorevoli, tra cui la Commissione Europea - che ha anche affermato la doverosità del comportamento di Roche in ordine alla farmacovigilanza e alla conseguente modifica del RCP⁸⁴-, così come dal Vicepresidente della sezione V del CSS⁸⁵.

D'altro canto, dal Provvedimento emerge incontestabilmente che gran parte delle quantità di bevacizumab intraoculare commercializzate in Italia sono state realizzate dalle farmacie e officine farmaceutiche su base seriale, commerciale e

⁸¹Ad es. comunicato in data 7 marzo 2014: «Bevacizumab (Avastin) e Ranibizumab (Lucentis) sono due molecole simili come meccanismo d'azione (i.e. inibiscono il fattore di crescita vascolare VEGF) ma non identiche tra loro né da un punto di vista farmacologico, né strutturale».

⁸² Il Prof. Pani, Direttore Generale dell'AIFA, nel corso dell'audizione del 14 aprile 2014, dinnanzi al CSS, ha dichiarato che «.. le due molecole sono, alla fine, profondamente diverse. Qualora si chiedesse a 100 oculisti, oftalmologi esperti di queste patologie, a parità di prezzo quale farmaco utilizzerebbero fra Avastin e Lucentis, tutti risponderebbero Lucentis. Esaminando i dati per efficacia e sicurezza, nel caso di Avastin off label verso Lucentis l'AIFA ha analizzato tutti i dati disponibili, non solo quelli riferiti agli studi IVAN e CATT, e può fornire dati molto più corposi dove si dimostrerà che la differenza tra i due medicinali esiste». Cfr. inoltre seduta della CTS di AIFA in data 5 dicembre 2012.

⁸³ L'ex direttore di AIFA, Prof. Pani, intervenendo all'XI Congresso dell'Associazione Coscioni tenutosi il 26 settembre 2014 ha dichiarato: «Sono due anticorpi monoclonali profondamente diversi, uno è molto grande, pesa 149 chilodalton, l'altro 49 mila chilodalton. È come se voi paragonaste un pollo con due cosce di pollo come grandezza. Questo è un pezzo dell'altro. Il pezzo dell'altro è stato ingegnerizzato ed è stato modificato in maniera radicale per evitare di dare degli effetti collaterali che poteva dare l'Avastin nell'occhio. Le differenze di questo frammento tecnicamente non ve le sto a spiegare rende le molecole profondamente diverse. L'altra cosa è che una dura due giorni, l'altra due ore. Questi sono i dati che a noi arrivano».

⁸⁴ Secondo la Commissione Europea «Le modifiche allo SMPC dell'Avastin sono state introdotte per informare i professionisti sanitari del fatto che l'Avastin non è stato formulato per uso intravitreale e per avvertirli delle gravi reazioni avverse che sono state segnalate in relazione a tale uso non autorizzato dell' Avastin» e «La strategia più responsabile che un'autorità nazionale competente possa adottare in caso di dubbi sull'uso "off label" di un farmaco, specie alla presenza di avvertenze riguardanti la sicurezza contenute nello SMPC, è quella di proteggere la salute pubblica a prescindere dal costo del farmaco. Le considerazioni finanziarie non dovrebbero mai prevalere sulla sicurezza dei pazienti. Sulla base delle informazioni a mia disposizione, ritengo pertanto che l'AIFA abbia agito nel rispetto delle regole e nell'interesse dei pazienti».

⁸⁵ Nel corso della seduta del 18 marzo 2014 il vicepresidente ha dichiarato che «Bevacizumab (Avastin) e Ranizumab (Lucentis), pur riconoscendo lo stesso bersaglio molecolare, sono molecole diverse da un punto di vista strutturale e farmacologico ... Inoltre, i due farmaci presentano differenze nella dimensione, nello stato di glicosilazione che possono condizionare i profili farmacocinetici delle due molecole e possono tradursi in differenze clinicamente significative Questa differenza in termini di sicurezza dei due medicinali ... si riscontra anche dalla letteratura dell'analisi delle segnalazioni di sospetta reazione avversa relativa a Ranizumab e Bevacizumab in Euravigilance ossia della lettura dei dati trasmessi dall'AIFA ... per quanto riguarda il totale degli eventi avversi, Ranibizumab sembra più sicuro rispetto a Bevacizumab».

anticipata rispetto alla presentazione di prescrizioni mediche individuali riguardanti singoli pazienti, e ciò proprio in ragione della consapevolezza dell'esistenza di una domanda "diffusa e sistematica" di bevacizumab per uso oftalmico da parte della classe medica. Inoltre, risulta evidente che bevacizumab intravitreale è stato largamente prescritto per il trattamento delle malattie oftalmiche in maniera generalizzata, massiva ed indipendente da peculiari esigenze cliniche dei pazienti, come peraltro evidenziato anche dalla stessa Corte⁸⁶.

Più precisamente, risulta che le farmacie territoriali intervengono drasticamente sul medicinale oncologico Avastin®, modificandone a) la destinazione d'uso (da oncologica prevista in AIC ad oftalmica); b) la via di somministrazione (da endovenosa prevista in AIC ad intravitreale); c) il dosaggio; d) il confezionamento (da vetro a plastica), ed alle quantità del medicinale intraoculare così fabbricato attribuiscono altresì un nuovo e specifico numero di lotto, che supera quello in origine assegnato da Roche ad Avastin, compromettendone la tracciabilità e causando rischi di farmacovigilanza. Sembrerebbe pertanto che il prodotto così fabbricato in modo standardizzato venga poi commercializzato dalle farmacie territoriali su tutto il territorio italiano, per essere poi somministrato al di fuori delle strutture ospedaliere, e in regime privatistico – e dunque in assenza di rimborso ex L. 648/1996 – soprattutto nei confronti di pazienti che sarebbero invece pienamente "eleggibili" alla terapia con medicinali autorizzati. La maggioranza delle dosi viene fabbricata illecitamente dalle farmacie territoriali, per essere somministrata alla generalità dei pazienti, indipendentemente dalla ricorrenza di "esigenze speciali"⁸⁷, e ciò sarebbe in violazione dei requisiti richiesti dalla legge per legittimare una produzione del medicinale al di fuori dell'AIC. D'altra parte, lo stesso utilizzo di bevacizumab intraoculare sembrerebbe in gran parte privo della necessaria trasparenza e informazione ai pazienti, con la conseguenza che gli eventi avversi sono sottosegnalati, come più volte denunciato da AIFA⁸⁸, che ha ripetutamente sollecitato le Regioni a prevedere efficaci sistemi per il loro necessario monitoraggio.

E' verosimile che l'offerta di bevacizumab intravitreale si sia sviluppata in larga parte in ragione del minor costo della terapia rispetto a Lucentis, circostanza che ha evidentemente indotto una serie di farmacie e officine farmaceutiche ad assumersi – consapevolmente e per ovvie motivazioni economiche – il rischio di attività non conformi ai vincoli posti dalla regolamentazione di settore, creando così appunto un mercato parallelo che non può essere incluso nel medesimo mercato rilevante cui appartengono i prodotti messi in commercio lecitamente (tra cui, oltre a Lucentis, figurano diversi altri farmaci).

Pertanto, fermo restando che anche le formule galeniche prodotte legittimamente nel rispetto della normativa rimarrebbero delle alternative terapeutiche (i.e. eccezionali, non sostitutive e residuali rispetto alle terapie

⁸⁶ Punto 66 della sentenza della Corte.

⁸⁷ Art. 5.1 Direttiva 2001/83.

⁸⁸ Lo strano caso Avastin-Lucentis. Perché tutti vogliono delle Agenzie regolatorie indipendenti che però quasi nessuno può permettersi? Luca Pani, Edra, 13/07/2017.

autorizzate), una fabbricazione illecita sfuggirebbe per certo da qualsiasi rapporto di sostituibilità o equivalenza, perché nulla ha a che vedere con un prodotto eccezionalmente privo di AIC, come la formulazione magistrale. Ad ulteriore conferma di tale aspetto, occorre ricordare che il principio secondo il quale la fabbricazione standardizzata di quantitativi ingenti di medicinali, ai fini di stoccaggio e relativa vendita all'ingrosso, è tipica di una preparazione industriale, e non magistrale, è stato confermato da ultimo dalla sentenza della Corte del 26 ottobre 2016⁸⁹. In tale fattispecie, la Corte ha chiarito che il numero di confezioni che possono essere allestite in una farmacia in un giorno, nell'ambito della sua normale attività, non può eccedere un quantitativo massimo di 100 confezioni, superato il quale il prodotto è qualificabile come industriale ed esige l'applicazione della Direttiva 2001/83/CE, a partire dall'obbligo di AIC. Il medesimo principio è stato poi confermato anche nella recentissima sentenza del TAR Lombardia⁹⁰ che, con particolare riferimento alla mancanza della preventiva ricetta personalizzata in base alle esigenze del singolo paziente, ha affermato che «la prassi di allestire in anticipo un certo quantitativo di preparati galenici da consegnare su presentazione della ricetta non è ammissibile, in quanto, da un lato, introduce un elemento di standardizzazione che, su larga scala, potrebbe arrivare a somigliare alla produzione industriale, e dall'altro attenua le garanzie per la salute del paziente, la quale è pienamente tutelata solo se vi sia un collegamento univoco e individuale tra la ricetta e il preparato galenico».

Ne discenderebbe quindi che, se all'epoca dei fatti in causa una porzione maggioritaria di bevacizumab intraoculare in circolazione in Italia non era conforme «al quadro regolamentare avente ad oggetto la commercializzazione dei farmaci», per dirla come il giudice di rinvio⁹¹, la non conformità dell'offerta di bevacizumab intraoculare con il quadro normativo vigente dovrebbe assumere rilevanza in sede di definizione del mercato rilevante, ovvero dei diversi mercati rilevanti, e di valutazione del preteso rapporto di concorrenza tra Lucentis e bevacizumab intraoculare da parte del Consiglio di Stato.

3. La natura delle informazioni e la restrizione della concorrenza per oggetto (punti 76-95 della sentenza della Corte)

Il secondo tema che si intende commentare è relativo all'effetto del trasferimento delle informazioni ai sensi dell'art. 101 par. 1 TFUE a cui la Corte ha posto grande attenzione, sia nell'elaborazione di specifici quesiti che sono stati oggetto di discussione tra le parti durante l'udienza, sia nella sentenza, lasciando un ampio spazio valutativo in capo al giudice nazionale. Innanzitutto, ha stabilito

⁸⁹Causa C-276/15 caso *Hecht-Pharma/Hohenzollern Apotheke*, punti 31-35, si vedano anche le conclusioni dell'Avv. Generale Maciej Szpunar, par. 19; secondo la Corte «le espressioni «preparati industrialmente» e «nella cui fabbricazione interviene un processo industriale» non possono essere oggetto di interpretazione restrittiva [...] e devono includere [...] qualsiasi preparazione o fabbricazione in cui intervenga un processo industriale»; Cfr. anche sentenza del 16 luglio 2015, *Abcur*, C-544/13 e C-545/13, punto 50.

⁹⁰Sentenza TAR Lombardia n. 265 del 7 marzo 2018.

⁹¹ Ordinanza del Consiglio di Stato n. 966/2016.

preliminarmente che la nozione di restrizione della concorrenza “per oggetto” deve essere interpretata restrittivamente e può essere applicata solo a talune forme di coordinamento tra imprese che rivelano un grado di dannosità per la concorrenza sufficiente perché si possa ritenere che l’esame dei loro effetti non sia necessario⁹². A tal proposito, la Corte ha chiarito che per determinare se un’intesa possa essere qualificata come restrizione della concorrenza per oggetto occorre far riferimento, segnatamente, al tenore delle sue disposizioni, agli obiettivi dalla stessa perseguiti nonché al contesto economico e giuridico in cui si colloca⁹³. Pertanto, nell’ambito della valutazione di tale contesto, occorre prendere in considerazione la natura dei beni o dei servizi coinvolti nonché le condizioni reali del funzionamento e della struttura del mercato o dei mercati in questione. Con riferimento al mercato farmaceutico, si deve pertanto prendere in considerazione l’incidenza della normativa dell’Unione relativa ai medicinali, quale appunto quella della farmacovigilanza, sottoposta al controllo dell’EMA al fine di raccogliere informazioni sui rischi dei medicinali stessi in relazione alla salute dei pazienti o alla salute pubblica⁹⁴.

Dal punto di vista normativo, relativamente ai medicinali autorizzati secondo la procedura centralizzata, l’articolo 16, paragrafo 2, del regolamento n. 726/2004 impone al titolare dell’AIC l’obbligo di informare immediatamente l’EMA, la Commissione e gli Stati membri circa ogni nuovo dato che possa implicare variazioni delle informazioni necessarie per il rilascio dell’AIC, comprese quelle contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto⁹⁵.

Per quanto riguarda i fatti, la Corte richiama il provvedimento dell’Autorità in base al quale Roche e Novartis avrebbero adottato una strategia comune volta a contrastare la pressione concorrenziale esercitata sulle vendite del Lucentis dall’uso dell’Avastin per la cura di patologie oftalmiche non oggetto dell’AIC di quest’ultimo, commettendo una violazione dell’articolo 101 TFUE. Secondo tale decisione, l’intesa tra Roche e la Novartis avrebbe avuto l’obiettivo di creare una differenziazione artificiosa tra due medicinali sostanzialmente equivalenti, manipolando la percezione dei rischi legati all’uso di bevacizumab intraoculare per la cura di simili patologie mediante la produzione e la diffusione di informazioni, basate su una lettura “allarmistica” dei dati disponibili, tali da generare preoccupazione in merito alla sicurezza di determinati usi dell’Avastin e da condizionare le scelte terapeutiche dei medici, svalutando le contrarie acquisizioni scientifiche⁹⁶; inoltre, l’intesa avrebbe avuto lo scopo, principalmente attraverso la comunicazione di informazioni all’EMA, di amplificare la percezione dei rischi connessi a detto utilizzo al fine di ottenere una modifica del riassunto delle

⁹² Cfr. punto 78 della sentenza della Corte.

⁹³ Sentenze dell’8 novembre 1983, IAZ International Belgium e a./Commissione, da 96/82 a 102/82, 104/82, 105/82, 108/82 e 110/82, EU:C:1983:310, punto 25, nonché dell’11 settembre 2014, CB/Commissione, C-67/13 P, EU:C:2014:2204, punto 53.

⁹⁴ Articolo 101, paragrafo 1, secondo comma, della direttiva 2001/83.

⁹⁵ Tali obblighi sono stati rafforzati a decorrere dal 2 luglio 2012, data a partire dalla quale si applica la modifica apportata dal regolamento n. 1235/2010 all’articolo 16, paragrafo 2, del regolamento n. 726/2004.

⁹⁶ Punto 89 della sentenza della Corte.

caratteristiche dell'Avastin e l'autorizzazione ad inviare agli operatori sanitari una comunicazione per richiamare la loro attenzione su tali effetti collaterali negativi⁹⁷.

In merito al carattere ingannevole delle informazioni, la Corte sostiene in conclusione che l'articolo 101, paragrafo 1, TFUE dev'essere interpretato nel senso che la restrizione della concorrenza "per oggetto" sussiste solo qualora le informazioni trasmesse all'EMA e alla Commissione siano ingannevoli sugli effetti collaterali negativi dell'uso di uno di tali medicinali per il trattamento di patologie non coperte dall'AIC di quest'ultimo, e tali da indurre in errore i destinatari delle stesse, al fine di ridurre la pressione concorrenziale derivante da tale uso sull'uso dell'altro medicinale. Ed anzi, come sottolineato dall'Avvocato Generale nelle proprie conclusioni, la concertazione tramite la quale due imprese si accordino per trasmettere informazioni esatte ed oggettive (e pertanto non ingannevoli o fuorvianti) relative alla minore sicurezza di uno dei medicinali rispetto all'altro, non è nemmeno idonea ad esplicitare alcun effetto anticoncorrenziale (né per oggetto né per effetto)⁹⁸.

A tal proposito, sia l'Avvocato Generale che la Corte stabiliscono che questa circostanza debba essere verificata dal giudice del rinvio e, pertanto, dal Consiglio di Stato in ultima istanza. Tale ultimo aspetto potrebbe pertanto potenzialmente dirimere l'intera questione nella misura in cui venisse accertato dal Consiglio di Stato che le informazioni trasmesse alle Autorità regolatorie siano state ingannevoli o meno⁹⁹.

Partendo dagli aspetti richiamati dalla Corte e per consolidata giurisprudenza della stessa, nella nozione di restrizione per oggetto rientrano esclusivamente le intese che, "per loro stessa natura", sono «dannose per il buon funzionamento del normale gioco della concorrenza»¹⁰⁰, vale a dire restrizioni considerate particolarmente gravi, quali i cartelli e l'imposizione di prezzi fissi o minimi di rivendita. In *Groupement des cartes bancaires*¹⁰¹, la Corte ha avuto modo di ribadire che sussiste una restrizione per oggetto solo quando il coordinamento tra imprese "presenta, di per sé, un grado sufficiente di dannosità per la concorrenza", tale da «esimere ... dall'obbligo di provare gli effetti concreti sul mercato»¹⁰². Proprio per evitare che un'autorità della concorrenza possa sottrarsi all'onere di provare gli effetti anche in caso di «accordi rispetto ai quali non è affatto dimostrato che siano, per loro natura, dannosi per il buon funzionamento del normale gioco della concorrenza», la nozione di restrizione "per oggetto" dev'essere interpretata "restrittivamente". Essa si applica «solo ad alcuni tipi di coordinamento tra

⁹⁷ Punto 90 della sentenza della Corte.

⁹⁸ Conclusioni dell'Avvocato Generale (cfr. punti 177-181).

⁹⁹ R. Pardolesi, Farmaco dedicato e farmaco *off label* sostituibile, gruppi farmaceutici coordinati, obblighi di farmacovigilanza e informazioni distorsive: gli intrecci del caso Avastin-Lucentis, Il Foro Italiano, 2018 secondo cui cit. «lo sviluppo a venire della riflessione si affisserà proprio sulla definizione dei margini di legittimità delle condotte informative delle imprese».

¹⁰⁰ Cfr., *ex multis*, Corte giust., sent. 14 marzo 2013, causa C-32/11, *Allianz Hungária Biztosító e a.*, EU:C:2013:160, par. 35.

¹⁰¹ Sentenza C-67/13P, caso *Groupement des cartes bancaires*, punto 58.

¹⁰² Corte giust., sent. 11 settembre 2014, causa C-67/13 P, *Groupement des cartes bancaires/Commissione*, EU:C:2014:2204, §§ 57 e 58.

imprese», che sono gravemente lesivi della concorrenza¹⁰³. Per verificare se accordi tra imprese presentino un «grado sufficiente di dannosità» e siano quindi restrittivi per oggetto, occorre valutare il «tenore delle loro disposizioni», gli «obiettivi che essi mirano a raggiungere» e il «contesto economico e giuridico nel quale essi si collocano», analizzato alla luce della «natura dei beni o dei servizi coinvolti» e delle «condizioni reali del funzionamento e della struttura del mercato»¹⁰⁴, aspetti appunto richiamati dalla Corte nella sentenza.

Nel caso di specie, per quel che concerne il “tenore” dei contatti tra le parti, dal Provvedimento si desume che gli stessi attengono esclusivamente a complesse informazioni scientifiche e regolatorie collegate al doveroso e unilaterale assolvimento di obblighi di farmacovigilanza imposti dalla normativa comunitaria, e tali informazioni non sembrano quindi riconducibili ad un’illecita ripartizione dei mercati.

In merito al “contesto economico e giuridico” si richiama il fatto che gli obblighi di farmacovigilanza, come già chiarito, trovano applicazione anche con riferimento ad eventuali usi non approvati di un farmaco, e che, proprio in applicazione del principio di precauzione, il titolare dell’AIC è tenuto segnalare alle competenti agenzie regolatorie, con la massima trasparenza, eventi avversi e rischi connessi all’uso del farmaco interessato, affinché le stesse possano valutare l’adozione dei provvedimenti di loro competenza¹⁰⁵; d’altra parte, anche in base al contesto giuridico nazionale, è richiesta alle aziende farmaceutiche una particolare cautela in sede di commercializzazione degli stessi e quindi di adottare “tutte le misure idonee a evitare” possibili danni ai pazienti, anche per ridurre il rischio di responsabilità sul piano civilistico¹⁰⁶.

Per quanto concerne invece gli “obiettivi” delle parti, essi sembrano ascrivibili all’intento di assolvere ad obblighi di farmacovigilanza e di tutelare la salute pubblica, oltre che nella volontà di evitare che su Avastin oncologico ricadessero le ripercussioni negative derivanti dai profili di rischio connessi alla sicurezza di bevacizumab intraoculare¹⁰⁷. A tal proposito, si segnala che, come già riconosciuto dal Consiglio di Stato nell’ordinanza di rinvio, il dibattito scientifico circa la minore sicurezza o meno di bevacizumab in ambito oftalmico rispetto a Lucentis era aperto, e forse non è giunto a conclusione neppure oggi. Inoltre, il

¹⁰³ *Id.* par. 58.

¹⁰⁴ *Id.*, par. 53.

¹⁰⁵ Cfr. art. 16 par. 3 Regolamento 726/2004/CE come modificato dal Regolamento n. 1235/2010 e s.m.i..

¹⁰⁶ Infatti, la produzione di medicinali integra un’attività pericolosa *ex art.* 2050 c.c., a norma del quale «chiunque cagiona danno ad altri nello svolgimento di un’attività pericolosa, per sua natura o per la natura dei mezzi adoperati, è tenuto al risarcimento, se non prova di avere adottato tutte le misure idonee a evitare il danno» (cfr., *ex multis*, Trib. Roma, sentt. 20.6.2002 e 20.4.2002). La correttezza e la completezza delle informazioni contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e quindi nel foglietto illustrativo di un farmaco, unitamente a un’adeguata azione di informazione scientifica, sono essenziali per dimostrare di aver adottato tutte le misure idonee ad evitare effetti dannosi per i pazienti.

¹⁰⁷ In senso difforme: B. Bertan, L’ordinanza di rinvio pregiudiziale del consiglio di stato nel caso I760, *Roche/Novartis - Farmaci Avastin-Lucentis: la valutazione concorrenziale degli accordi di licenza e l’uso off label del farmaco nella definizione di mercato rilevante*, Rivista di diritto industriale, fasc.3, 2017, pag. 402.

fatto che la modifica sia stata inserita nelle avvertenze speciali, come richiamato dalla Corte in sentenza¹⁰⁸, non significa che si tratti di informazioni ingannevoli. Ma quindi, quali sono i profili che definiscono il carattere di ingannevolezza delle informazioni?

Partendo dagli elementi forniti dalla Corte e discussi anche in sede di udienza¹⁰⁹, il Consiglio di Stato sarà chiamato ad accertare nei fatti se le informazioni trasmesse da Roche alle autorità regolatorie siano state ingannevoli, tenendo in considerazione: (i) il carattere di inesattezza delle informazioni, (ii) la consapevolezza dell'inesattezza delle stesse da parte dei soggetti che le trasferiscono e (iii) gli effetti potenziali sul mercato derivanti dalle comunicazioni delle stesse informazioni.

Come indicato dalla Commissione nelle proprie osservazioni¹¹⁰ nell'ambito del procedimento pregiudiziale, soltanto se le informazioni sono inesatte o fuorvianti, o almeno incomplete, parziali o ambigue, la presunta intesa può essere considerata come avente un oggetto restrittivo della concorrenza o più in generale come ricadente nell'ambito di applicazione dell'art. 101 TFUE. Per contro, se le informazioni sono corrette e non sono fuorvianti, l'intesa non è suscettibile di pregiudicare in alcun modo gli esiti positivi del processo concorrenziale (migliori condizioni di offerta in termini di prezzo, scelta, qualità, innovazione), come sottolineato dall'Avvocato Generale¹¹¹. A ben vedere, fornire alle autorità regolatorie ed eventualmente ai medici tutte le informazioni disponibili sui profili di rischio di un prodotto farmaceutico, non solo non pregiudica il processo concorrenziale, ma anzi ne garantisce lo svolgimento, fornendo alle competenti autorità regolatorie tutti gli strumenti per garantirne appunto un corretto svolgimento. Il mero fatto che fornire queste informazioni possa avere un effetto negativo sull'utilizzo del farmaco oggetto della segnalazione non implica che si possa applicare l'art. 101 TFUE: l'obiettivo delle regole di concorrenza non dovrebbe essere la tutela del singolo concorrente, ma la tutela del processo concorrenziale; processo concorrenziale che potrebbe essere distorto soltanto se le informazioni fornite fossero inesatte, fuorvianti o denigratorie.

D'altro canto è opportuno richiamare che la chiara natura fuorviante (vale a dire incompleta, ambigua, parziale e/o non verificata) delle informazioni diffuse ha rappresentato in realtà l'elemento essenziale delle due sole decisioni¹¹² in cui

¹⁰⁸Punto 92 della sentenza della Corte.

¹⁰⁹ C-179/16 - F. Hoffmann-La Roche e a. del 9 marzo 2017.

¹¹⁰ C-179/16 – Commissione Europea, atto n. 40 registro n. 1028547.

¹¹¹ Cfr. Conclusioni dell'Avvocato Generale (cfr. punti 177-181).

¹¹² Si tratta delle decisioni della *Autorité de la concurrence* francese nei casi Plavix (maggio 2013) e Subutex (dicembre 2013), in cui la società farmaceutica produttrice del prodotto *originator* sottolineava differenze tra i propri prodotti e le versioni generiche, ingenerando in tal modo dubbi – in assenza di qualsiasi indicazione medico-scientifica in tal senso – sulla efficacia e sicurezza dei prodotti concorrenti e, in particolare, sulla loro bioequivalenza con i farmaci *originator*, bioequivalenza che era stata invece accertata dalle autorità competenti in sede di autorizzazione delle versioni generiche del prodotto. Nel caso Astrazeneca, che non è un caso di denigrazione, ma è il *leading case* in materia di interazione tra imprese e autorità di regolazione, la natura ingannevole o fuorviante delle informazioni comunicate era l'elemento centrale ed essenziale dell'accertamento della violazione delle regole di concorrenza.

un'autorità della concorrenza europea ha ritenuto che una strategia di comunicazione qualificata come denigratoria di un prodotto concorrente costituisca una violazione delle regole di concorrenza, seppure prevalentemente sotto il profilo dell'art. 102. TFUE. Tale accertamento si fondava sulla circostanza che, in quei casi, le imprese avevano fornito informazioni ingannevoli¹¹³ che riguardavano dati di fatto rispetto ai quali le autorità non disponevano di alcun reale margine di valutazione, dovendo sostanzialmente prenderne atto e recepirli in modo automatico, senza alcuna facoltà di discernimento tecnico e critico¹¹⁴. Nel caso che ci occupa, invece, il Gruppo Roche ha basato la propria richiesta di modifica unicamente su dati oggettivi e veritieri riportati in due autorevoli studi clinici indipendenti, comparativi delle due molecole ranibizumab e bevacizumab in ambito oftalmico, rilevati tramite accurate rilevazioni di farmacovigilanza, a fronte dei quali l'EMA, autorità dotata evidentemente di tutte le necessarie competenze scientifiche, ha poi svolto un'approfondita valutazione di carattere discrezionale¹¹⁵.

Ma l'aspetto di maggiore interesse in tal senso è che la mancata comunicazione di dati oggettivi e veritieri non è mai stata contestata nel merito dall'Autorità Garante nel Provvedimento, né – tanto meno – è mai stata contestata dalle autorità regolatorie, come si è già chiarito nel precedente paragrafo.

Come anticipato, per l'applicazione dell'art. 101 TFUE, deve inoltre sussistere la consapevolezza delle parti circa la natura inesatta o fuorviante dell'informazione comunicata, quale elemento ancora più necessario e indispensabile. Con riferimento alla giurisprudenza comunitaria, in alcuni casi di denigrazione¹¹⁶, sussistevano indizi atti ad indicare che le imprese fossero consapevoli del carattere inesatto e/o fuorviante delle informazioni comunicate e comunque che le proprie dichiarazioni fossero tali da indurre in errore le autorità cui erano rivolte. A tal proposito nel caso *Astrazeneca*, sia il Tribunale che la Corte

¹¹³ Nel caso *AstraZeneca*, è stato accertato nei confronti di quest'ultima un abuso di posizione dominante consistente nella «comunicazione alle autorità pubbliche di informazioni ingannevoli, idonee a indurle in errore e a permettere di conseguenza il rilascio di un diritto esclusivo come il CPC, cui l'impresa non ha in realtà diritto, o al quale ha diritto soltanto per un periodo più limitato» (Corte di Giustizia, *AstraZeneca*, cit., par. 62, cfr. altresì il par. 85). In particolare, a fronte del regolamento CEE n. 1768/92 che ha istituito i certificati protettivi complementari ("CPC") e che prevedeva che i farmaci già in commercio alla data della sua entrata in vigore potessero ottenere un CPC solo nel caso la prima AIC all'interno dell'Unione Europea fosse stata ottenuta dopo certe determinate date, *AstraZeneca*, anziché indicare la data in cui il prodotto in questione aveva effettivamente ottenuto la prima AIC, aveva invece comunicato alle autorità competenti di vari Stati Membri una data successiva di quasi un anno rispetto alla prima (e relativa al rilascio di una diversa AIC), ottenendo così dei CPC cui non avrebbe avuto diritto e prolungando in tal modo indebitamente la copertura brevettuale del proprio prodotto (Corte di Giustizia, *AstraZeneca*, cit., parr. 77 ss.). Secondo la Corte, *AstraZeneca* "non poteva ragionevolmente ignorare" che, a fronte delle proprie comunicazioni, le autorità che le ricevevano sarebbero state indotte in errore (vale a dire a rilasciare CPC cui l'impresa non aveva diritto) (*ibidem*, par. 81).

¹¹⁴ Commissione, *AstraZeneca*, cit., par. 626 and 747; Tribunale, *AstraZeneca*, cit., par. 357; Corte di Giustizia, *AstraZeneca*, cit., par. 105.

¹¹⁵ D'altra parte la fondatezza della modifica di RCP, decisa da EMA a fronte della doverosa condotta di Roche, è dimostrata anche dal fatto che le stesse avvertenze di eventi avversi figurano anche nel RCP di *Avastin* approvato negli USA dalla FDA.

¹¹⁶ *Plavix*, para. 378, 461 e 514., *Subutex*, para. 365 e 381.

di Giustizia hanno evidenziato che, data la natura oggettiva della nozione di abuso, non è necessario dimostrare la malafede o la natura deliberata della condotta. Quindi, ciò che è necessario e sufficiente dimostrare è la consapevolezza in capo all'impresa della natura oggettivamente inesatta e fuorviante dell'informazione comunicata. Il che deve voler dire che, nel caso di specie, bisognerebbe quantomeno dimostrare che vi fossero informazioni e/o comportamenti atti ad indicare la natura inesatta o fuorviante delle comunicazioni effettuate. Inoltre, trattandosi di un caso di presunta intesa, si dovrebbe accertare che entrambe le imprese parti della stessa fossero consapevoli della natura inesatta o fuorviante delle informazioni. Infatti, se una o addirittura entrambe le imprese parti di una presunta intesa non sono consapevoli della natura inesatta o fuorviante dell'informazione, l'intesa non può avere un oggetto restrittivo della concorrenza perché tra gli obiettivi dell'intesa viene a mancare quello di restringere la concorrenza.

Infine, l'ultimo elemento necessario per accertare che un'intesa sia qualificata come una restrizione della concorrenza per oggetto è la valutazione degli effetti potenziali sul mercato derivanti dall'intesa e quindi la reazione dei terzi alle informazioni che sono loro comunicate. In particolare, il fatto che gli effetti potenziali dell'intesa dipendano dalla reazione dei terzi alle informazioni comunicate è importante soprattutto alla luce delle caratteristiche di tali terzi e, segnatamente, della loro maggiore o minore capacità di autonoma valutazione delle informazioni in questione. Tali principi sono stati chiariti dalla Corte in alcune decisioni nelle quali è stato distinto una richiesta rivolta ad un'autorità pubblica sprovvista di qualsiasi margine di autonoma valutazione, dal «semplice tentativo di influenzare l'autorità interessata nell'esercizio del margine di discrezionalità ad essa spettante»¹¹⁷. Inoltre, nel caso *Astrazeneca*, ad esempio, sia il Tribunale¹¹⁸ quanto la Corte¹¹⁹ hanno ritenuto che «dichiarazioni volte ad ottenere irregolarmente diritti esclusivi» costituiscono un abuso «solo quando sia dimostrato che, alla luce del contesto oggettivo nel quale vengono rese, tali dichiarazioni sono realmente idonee a spingere le autorità pubbliche ad accordare il diritto esclusivo richiesto» e quindi a determinare una restrizione della concorrenza. La capacità di autonoma valutazione dei terzi svolge dunque un ruolo fondamentale nell'analisi¹²⁰, sulla base del presupposto ovviamente che le informazioni comunicate siano effettivamente inesatte o fuorvianti.

Il Consiglio di Stato sarà pertanto chiamato ad accertare se, data la natura delle informazioni comunicate da Roche e l'ampio margine di valutazione di cui l'EMA disponeva e che era tenuta ad esercitare e ha effettivamente esercitato, la richiesta di modifica fosse o meno idonea a influenzare indebitamente l'EMA e quindi poi, per tale via e in ipotesi, a scoraggiare i medici dal continuare a

¹¹⁷ *Compagnie Maritimes Belge* (16 marzo 2000, cause C-395-96, par. 82).

¹¹⁸ Tribunale, *AstraZeneca*, cit., par. 377.

¹¹⁹ Corte di Giustizia, *AstraZeneca*, cit., par. 106.

¹²⁰ Cfr. F. Massimino, *Brevetto nullo di medicinale e concorrenza sleale: quali limiti ed obblighi per il titolare?*, in *Dir. Industriale*, 2016. In questo senso, cfr., A. Musso, *Ditte e insegna. Marchi. Brevetti. Disegni e modelli. Concorrenza, Commentario del codice civile e codici collegati* Scialoja-Branca-Galgano, Bologna 2012.

prescrivere bevacizumab intraoculare; circostanza che sembra possa ragionevolmente escludersi alla luce degli elementi sopra evidenziati quali presupposti necessari per poter considerare una informazione effettivamente ingannevole e pertanto idonea a restringere la concorrenza.