



Il complesso bilanciamento tra le norme della concorrenza dell'Unione europea e la disciplina regolatoria del settore farmaceutico: il caso Avastin-Lucentis

DI MARCO GUIDI

Sommario: 1. Introduzione. – 2. Il caso Avastin-Lucentis. – 3. La legislazione dell'Unione europea sull'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali. – 4. La legislazione italiana sull'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali e sulla loro rimborsabilità. – 5. Il primo rinvio pregiudiziale: il rapporto tra le normative dell'Unione e nazionale sul farmaco. – 6. Il secondo rinvio pregiudiziale: il mercato rilevante. – 7. Alcune considerazioni conclusive.

1. Introduzione

La rilevanza e l'innovatività del caso Avastin-Lucentis¹ dipendono, da un lato, dalla difficoltà di rintracciare, all'interno del settore farmaceutico, un approccio univoco alla costante ricerca di equilibrio tra le istanze di tutela del diritto alla salute, lo sviluppo della concorrenza e la sostenibilità economica dei sistemi che erogano l'assistenza sanitaria; dall'altro lato, dal contestuale coinvolgimento (e, talora, contrapposizione) di numerosi attori istituzionali e soggetti privati. Per citarne solo alcuni, sono intervenuti, a vario titolo, l'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato (AGCM), l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), la *European Medicines Agency* (EMA), i giudici nazionali e la Corte di giustizia.

¹ AGCM, I760 – Roche-Novartis/farmaci Avastin e Lucentis, provv. n. 24823 del 27 febbraio 2014, in Boll. n. 11, 2014.

Per una più ampia ricostruzione del caso si veda L. Arnaudo, *The Strange Case of Dr. Lucentis and Mr. Avastin*, in *Eur. Competition L. R.*, 2014, p. 347; R. Pardolesi, *Nota a AGCM (provvedimento n. 24823, 27 febbraio 2014, Roche-Novartis)*, in *Foro It.*, 2014, p. 278; G. Comandè, L. Nocco, *Hard Cases make bad law. O no? L'antitrust, il caso Avastin-Lucentis ed i farmaci off-label*, in *Riv. it. med. leg.*, 2014, p. 779.

In questo quadro, si intende concentrare l'attenzione sulle complesse interazioni tra le norme della concorrenza e la disciplina regolatoria del settore farmaceutico. A tal fine, sarà opportuno muovere da una breve ricostruzione della fattispecie, soffermandosi, poi, sulla normativa in materia di prodotti farmaceutici a livello sia europeo sia nazionale. Infine, allo scopo di ricercare criteri di interpretazione che possano offrire un valido supporto all'analisi delle predette normative, si approfondiranno due decisioni della Corte di giustizia che hanno offerto interessanti spunti di riflessione in tema di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali e con riguardo al possibile ruolo delle relative norme nella definizione di mercato rilevante.

2. Il caso Avastin-Lucentis

A seguito di alcune segnalazioni relative alla complessa reperibilità di due medicinali sul mercato nazionale, l'AGCM ha avviato un'istruttoria nei confronti dei due gruppi farmaceutici F. Hoffmann-La Roche Ltd. e Novartis Farma. Nello specifico, le condotte delle imprese oggetto dell'istruttoria hanno interessato due medicinali biotecnologici², Avastin e Lucentis, entrambi sviluppati dalla Genentech, società farmaceutica statunitense controllata interamente dal gruppo Roche. Questi medicinali sono ricompresi nella classe cd. anti-VEGF (*Vascular-Endothelial Growth Factor*, "VEGF"), il cui meccanismo d'azione consiste nell'inibizione di un gruppo di proteine individuate quale fattore di crescita angiogenetico presente in varie patologie tumorali e dell'occhio.

I due medicinali, benché sottoposti allo stesso meccanismo di azione terapeutica, sono stati sviluppati per scopi terapeutici differenti. L'Avastin è formulato per indicazioni terapeutiche in ambito oncologico e, a tal fine, viene commercializzato in fiale applicate per via endovenosa. La Genentech ha affidato lo sfruttamento commerciale di Avastin alla casa madre Roche, la quale, dopo aver ottenuto l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC)³ del farmaco nel 2005, lo ha immesso in commercio al prezzo al pubblico di 500 euro. Il Lucentis è stato sviluppato per scopi oftalmici in fiale mono uso somministrate tramite iniezione diretta nell'occhio ("uso intravitale") ed è commercializzato da Novartis, in virtù ad un contratto di licenza con Genentech, a partire dal 2008 al prezzo al pubblico di 1400 euro.

Prima che il Lucentis facesse il suo ingresso sul mercato, la classe medica aveva maturato una certa confidenza con la pratica clinica di frazionare l'Avastin in siringhe monouso al fine di somministrarlo nell'ambito terapeutico oftalmico. Tali operazioni di frazionamento, necessarie per le applicazioni intraoculari, contribuivano a ridurre sensibilmente il costo per unità (82 euro per siringa mono uso) sostenendone il largo impiego nelle terapie oftalmiche.

² Secondo la definizione dell'EMA, "(u)n medicinale biologico è quello che contiene una o più sostanze attive derivate da una fonte biologica o ottenuti attraverso un processo biologico, e che necessita di una rigorosa standardizzazione delle fasi di produzione e di controlli chimico-fisici e biologici integrati; alcune di queste sostanze attive possono essere già presenti nell'organismo umano ad esempio proteine come l'insulina, l'ormone della crescita e l'eritropoietina. I medicinali biologici sono molecole più grandi e più complesse rispetto ai medicinali non biologici. Soltanto gli organismi viventi sono in grado di riprodurre tale complessità.", EMA/837505/2011.

³ Sulla definizione di AIC v. *infra*.

Tuttavia, un siffatto uso del medicinale non è incluso nella sua AIC (cd. uso *off-label* o fuori etichetta/registrazione)⁴.

All'epoca dei fatti, la legislazione italiana in materia di usi dei farmaci fuori etichetta prevedeva, in caso di assenza di un'alternativa terapeutica autorizzata, la rimborsabilità di tali farmaci e, quindi, anche di Avastin. Tuttavia, successivamente all'entrata in commercio di Lucentis, per il cui trattamento erano previste lunghe liste di attesa, l'AIFA ha escluso la rimborsabilità di Avastin *off-label*, di fatto ingenerando la complessa reperibilità dei due medicinali da cui hanno preso avvio le menzionate segnalazioni all'AGCM⁵.

Con il provvedimento I760 l'AGCM ha constatato che l'Avastin *off-label* si era imposto quale principale concorrente del Lucentis nel mercato dei farmaci oftalmici. Nella prospettazione dell'Autorità, le imprese interessate hanno posto in essere una strategia collusiva che mirava a ridurre le quote di mercato di Avastin, enfatizzandone i possibili effetti collaterali in caso di utilizzo *off-label*⁶. In particolare, i due gruppi farmaceutici aspiravano ad impedire che le applicazioni di Avastin *off-label*, meno costose, erodessero le vendite di Lucentis, in grado di generare margini di profitto più elevati. La strategia di Roche, apparentemente contro-intuitiva in quanto indirizzata a svantaggiare la commercializzazione del proprio prodotto, è stata ricondotta alla fitta rete di intrecci azionari e contrattuali in essere tra le due imprese coinvolte. Infatti, il provvedimento ha evidenziato che le vendite del farmaco Lucentis garantivano un'equa spartizione degli utili: quanto a Novartis, gli introiti provenivano dalle vendite dirette del Lucentis e dalla partecipazione del 33% nell'azionariato di Roche (par. 176); quest'ultima, a sua volta, ha visto accrescersi i profitti generati dalla Genentech, sua controllata nonché licenziataria del Lucentis a Novartis.

Stando agli accertamenti dell'AGCM, i comportamenti collusivi controversi hanno indotto l'AIFA a escludere l'erogabilità di Avastin *off-label* a carico dello Stato, alterando, in definitiva, le politiche di acquisto dei due farmaci. Deve altresì evidenziarsi che, a giudizio dell'AGCM, tale condizionamento non era supportato né dai riferimenti clinici in possesso delle due società farmaceutiche né, tantomeno, dagli studi della comunità scientifica di riferimento, i quali,

⁴ Si definisce *off-label* l'uso nella pratica clinica di farmaci al di fuori delle indicazioni terapeutiche contenute nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP). Sul tema, si rimanda a C. Caravita, *Sui farmaci off label*, in *Ragiusan*, 2008, p. 287; A. Querci, *Farmaci off label e nuove frontiere della responsabilità civile*, in *Rass. Dir. farm.*, 2009, p. 1; F. Massimino, *La responsabilità nella prescrizione dei farmaci tra scienza, coscienza e condizionamenti normativi*, in *Danno Resp.*, 2013, p. 5; L. Benci, *La prescrizione e la somministrazione dei farmaci: responsabilità giuridica e deontologica*, Milano, 2014, II ed., p. 106 ss.; G. M. Cavo, *Impiego di farmaci off label e razionalizzazione della spesa*, in *Riv. trim. dir. pubbl.*, 2014, p. 1071 ss.

⁵ Cfr. *Documento ufficiale di posizione ed indicazione SOI*, 2013, disponibile online all'indirizzo https://www.sedesoi.com/pdf/doc_uff_posizione_soi.pdf.

⁶ Stando agli accertamenti dell'AGCM, al fine di assicurarsi che il Lucentis scalasse progressivamente le quote di mercato, i comportamenti collusivi controversi si sono svolti lungo due linee direttrici: Roche, in qualità di *Marketing Authorisation Holder* (MAH) del farmaco Avastin ha richiesto all'EMA l'inclusione di ulteriori effetti collaterali nel "Riassunto delle caratteristiche del prodotto" (RCP). A tale operazione si accompagnava la comunicazione formale ai professionisti medici, denominata "*direct healthcare professional communication*" (DHPC) al fine di dissuaderli dall'uso intravitreale di Avastin. Sul punto, parte della dottrina si è interrogata (con esito negativo) sulla possibilità di inquadrare tali condotte all'interno della cornice del cd. *regulatory gaming*. M. Colangelo, *Il caso Avastin Lucentis: violazione antitrust o regulatory failure?*, in *Riv. dir. ind.*, 2016, p. 200. Sul tema, si rimanda a S. L. Dogan, M. A. Lemley, *Antitrust Law and Regulatory Gaming*, in *Tex. L. Rev.*, 2009, p. 694; M. Colangelo, *Dominanza e «regulatory gaming»: il caso Pfizer*, in *Mercato conc. reg.*, 2012, p. 325.

tendenzialmente, avvaloravano la tesi della perfetta sovrapposibilità terapeutica dei due medicinali (par. 177)⁷.

Le numerose condotte ascritte alle imprese sono state ricondotte ad un unico e complesso accordo orizzontale di spartizione del mercato ritenuto lesivo dell'art. 101, lett. c), TFUE. Con decisione del 27 febbraio 2014, l'Autorità ha pertanto inflitto a ciascuna società una ammenda dell'importo di circa 90 milioni di euro⁸.

Sia Roche sia Novartis hanno impugnato il provvedimento dell'AGCM dinanzi al Tar Lazio che, con sentenza n. 12168 del 2 dicembre 2014, ha respinto il ricorso. In sede di appello, il Consiglio di Stato, con ordinanza emessa in data 3 dicembre 2015, ha deciso di sospendere il procedimento e di sottoporre alla Corte di giustizia cinque questioni pregiudiziali in ordine al particolare funzionamento delle norme della concorrenza dell'UE all'interno del settore farmaceutico⁹. La Corte è quindi intervenuta con la sentenza del 23 gennaio 2018, *F. Hoffmann-La Roche e a.*¹⁰, incentrata sulla definizione di mercato rilevante. Contemporaneamente la Novartis Farma ha impugnato alcune determinazioni dell'AIFA che, incentivando l'utilizzo dei medicinali *off-label* e, segnatamente di Avastin, contrasterebbero con il diritto dell'Unione in materia di farmaci. In tale contesto, il Consiglio di Stato ha deferito alla Corte di giustizia diverse questioni pregiudiziali relative alle interazioni tra le normative del farmaco europea e nazionale, nella prospettiva della legittimità dell'utilizzo di Avastin *off-label*. La Corte ha risposto con la sentenza *Novartis Farma Spa* del 21 novembre 2018¹¹. Prima di soffermarsi sui

⁷ La sostituibilità terapeutica dei due farmaci non trova un sostegno unanime all'interno del contesto scientifico di riferimento. L. Pani, *Lo strano caso Avastin-Lucentis: Perché tutti vogliono delle Agenzie Regolatorie indipendenti che però quasi nessuno può permettersi?*, Milano, 2017, p. 25 e ss.

⁸ In dottrina non sono mancate critiche all'intervento dell'AGCM che avrebbe "interpretato il suo ruolo e i suoi compiti in una chiave esorbitante rispetto all'applicazione del classico divieto di intese restrittive della concorrenza, puntando piuttosto a una radicale riscrittura dell'ordine giuridico di un mercato così delicato (e costituzionalmente rilevante) come quello farmaceutico", P. Sirena, *Farmaci off label. Il Garante ha interpretato il suo ruolo e i suoi compiti in una chiave esorbitante*, in *quotidianosanita.it*, 2014, disponibile online all'indirizzo http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=20930. Sempre in chiave critica, si veda anche A. Rossi, A. Calia e M.-L. Pace, *Il caso Novartis - La Roche: genio o sregolatezza dell'Autorità antitrust?* In *Persona e Danno*, 2014, disponibile online all'indirizzo <https://www.personaedanno.it/articolo/il-caso-novartis-la-roche-genio-o-sregolatezza-dellautorit-antitrust>.

⁹ Per un'introduzione al tema si veda, M. Calabrò, *Linee evolutive del servizio di assistenza farmaceutica. Ipotesi di valorizzazione dell'art. 32 cost. in senso pro-concorrenziale*, in *Riv. it. dir. pubbl. com.*, 2015; G. Tesaro, *La concorrenza nel settore farmaceutico*, in E. A. Raffaelli (a cura di), *Antitrust between EU Law and National Law – Antitrust tra diritto nazionale e diritto dell'Unione europea (UAE XI Conferenza/Convegno)*, Milano, 2015, p. 371; G. Pitruzzella e G. Muscolo, *Competition and Patent Law in the Pharmaceutical Sector: An International Perspective*, Alphen aan den Rijn, 2016.

¹⁰ Sentenza del 23 gennaio 2018, *F. Hoffmann-La Roche Ltd e a.*, C-179/16, edita in *Foro it.*, 2018, p. 119, con nota di R. Pardolesi, *Farmaco dedicato e farmaco off-label sostituibile, gruppi farmaceutici coordinati, obblighi di farmaco-vigilanza e informazioni distorsive: gli intrecci del caso Avastin-Lucentis*; v. anche M. Riccio, *Riflessioni a margine delle risposte della Corte di giustizia ai quesiti pregiudiziali del Consiglio di Stato per la decisione degli appelli di Roche e Novartis contro la sentenza del TAR che ha confermato il provvedimento dell'Autorità garante della concorrenza e del mercato: il sistema fa ancora sistema?*, in G. F. Ferrari (a cura di), *Osservatorio del farmaco 2019*, Milano, 2019, p. 11 ss.

¹¹ Sentenza del 21 novembre 2018, *Novartis Farma SpA c. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e a.*, C-29/17, edita in *Foro it.*, 2019, p. 115, con nota di A. Parziale, *Rimborsabilità degli usi off-label di medicinali: via libera della Corte di Giustizia*.

predetti rinvii pregiudiziali, sembra utile delineare la legislazione farmaceutica rilevante nel caso in esame.

3. La legislazione dell'Unione europea sull'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali

La legislazione europea del farmaco (cd. *regulatory pathway*)¹², è costituita da un *corpus* normativo volto a disciplinare l'intero ciclo di vita del prodotto farmaceutico. Vengono stabiliti, da un lato, un sistema di autorizzazioni che assicura la circolazione unicamente a quei farmaci che adottano requisiti minimi di qualità, sicurezza ed efficacia, promuovendo, in tal modo, un elevato livello di tutela per la salute; dall'altro lato, un elenco tassativo di eccezioni che, interessando fattispecie contraddistinte dalle peculiari modalità di produzione o somministrazione del farmaco, oppure dall'interposizione di un operatore sanitario (medico o farmacista), rendono accessibili ai pazienti cure non approvate in grado di colmare un vuoto terapeutico.

Questo complesso meccanismo normativo discende dal bilanciamento tra il principio della tutela della salute umana (*considerando* n. 2 della direttiva. 83/2001¹³) ed il principio di precauzione¹⁴, in virtù del quale l'incertezza scientifica sull'esistenza di rischi per la salute giustifica l'adozione di misure restrittive dell'utilizzo di un medicinale. Essi agiscono sinergicamente in un rapporto le cui regole di funzionamento sono dettate dai principi di non discriminazione¹⁵ e di proporzionalità¹⁶. Pertanto, le opzioni di cura, benché di regola limitate ai farmaci autorizzati (principio di precauzione), in casi eccezionali (principio di non discriminazione), possono ricomprendere trattamenti terapeutici sperimentali (principio di tutela della salute) il cui rapporto rischio/beneficio è proporzionale al fine del trattamento stesso (principio di proporzionalità). Ciò posto, la valutazione della validità del concreto alternarsi della regola (AIC) e dell'eccezione (*off-label*) deve essere effettuata nel rispetto della necessaria ponderazione tra i predetti principi.

¹² Sul tema si vedano, in particolare, A. Faeh, *A single European market: Does maximum harmonization enhance medicinal product innovation?*, in *Pharmaceuticals Policy and Law*, 2013, p. 7 ss. e S. Shorthose, *Guide to EU Pharmaceutical Regulatory Law*, Alphen aan den Rijn, 2017, VII ed.

¹³ Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, in *GUCE* 2001, L 311, pag. 67. Sul tema si vedano G. D'Alberto, *L'azione comunitaria in materia di sanità pubblica*, in S. Mangiameli (a cura di), *L'ordinamento europeo*, Milano, 2008, P. 858; ed anche G. Guerra, *La strategia europea in materia di sanità: esame del programma pluriennale d'azione per la salute 2014-2020*, in *Politiche sanitarie.it*, 2014, disponibile all'indirizzo [http://www.politichesanitarie.it/r.php?v=1710&a=18652&l=27860&f=allegati/01710_2014_04/fulltext/05.Guerra-\(212-215\).pdf](http://www.politichesanitarie.it/r.php?v=1710&a=18652&l=27860&f=allegati/01710_2014_04/fulltext/05.Guerra-(212-215).pdf).

¹⁴ Sull'argomento si vedano, M. E. Arbour, *La regolazione dei farmaci ad uso umano in seno alla UE al crocevia della salute e del mercato*, in G. Comandè (a cura di), *Gli strumenti della precauzione: nuovi rischi, assicurazione e responsabilità*, Milano, 2006, p. 428 ss. e B. Bertarini, *Tutela della salute, principio di precauzione e mercato del medicinale. Profili di regolazione giuridica europea e nazionale*, Torino, 2016.

¹⁵ L'applicazione del principio di precauzione richiede una procedura strutturata in base ad azioni non discriminatorie, secondo le quali "situazioni diverse non debbono essere trattate nello stesso modo, a meno che non vi siano motivi oggettivi.", *Comunicazione della Commissione sul ricorso al principio di precauzione*, (COM(2000)1 def., del 2 febbraio 2000.

¹⁶ Cfr. sentenza del 26 novembre 2002, *Artegodan GmbH e a. c. Commissione*, T-74/00, T-76/00, da T-83/00 a T-85/00, T-132/00, T-137/00, T-141/00, ECLI:EU:T:2002:283, par. 182 ss.

Per quanto rileva nel caso Avastin-Lucentis, l'articolo 6, paragrafo 1, primo paragrafo, della direttiva 83/2001 dispone che nessuna specialità medicinale possa essere commercializzata in uno Stato membro senza una previa autorizzazione all'immissione in commercio¹⁷. Inoltre, qualsiasi modifica delle indicazioni terapeutiche, della via di somministrazione, del dosaggio e, perfino, del *packaging* di un farmaco già autorizzato, deve essere oggetto di una nuova AIC o di una modifica dell'AIC esistente. L'AIC è dunque il presupposto indispensabile alla commercializzazione di un farmaco in quanto testimonia il positivo esperimento di un'approfondita analisi tecnico-scientifica dei dati clinici sulla sicurezza, qualità ed efficacia di un farmaco contenuti nel dossier di registrazione del richiedente.

Il campo di applicazione della direttiva interessa, in via generale, i medicinali per uso umano preparati a livello industriale o nella cui fabbricazione intervenga un processo industriale (art. 2). Restano esclusi, per deroga espressa di cui all'art. 3 della direttiva, taluni prodotti allestiti in farmacia, quali formule galeniche od officinali¹⁸. Un'ulteriore eccezione è prevista all'art. 5, paragrafo 1 della direttiva il quale prevede che gli Stati membri possano escludere dal campo di applicazione della direttiva i medicinali somministrati per "*esigenze speciali*". Pertanto, quantomeno in linea di principio, il diritto dell'Unione non osta alle applicazioni di medicinali per indicazioni terapeutiche non autorizzate. Tuttavia, occorre osservare che la giurisprudenza della Corte¹⁹, in base ad un'interpretazione teleologica fondata sull'obiettivo della tutela della salute pubblica, ha precisato che l'ambito di detta deroga è limitato ai casi in cui sia assente sul mercato un farmaco equivalente già autorizzato per tali usi (*on-label*).

4. La legislazione italiana sull'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali e sulla loro rimborsabilità

Ai sensi dell'art. 168, paragrafo 7, TFUE²⁰, l'Unione rispetta la responsabilità degli Stati membri in materia di gestione dei servizi sanitari e di accesso dei cittadini ai medicinali, nella quale rientra l'esercizio della libertà terapeutica dei medici (cd. *market pathway*)²¹. Il principale

¹⁷ Sul tema si rimanda a P. Savona, *L'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci tra diritto comunitario e diritto interno*, in *Giustizia amministrativa*, 2011, disponibile all'indirizzo www.giustamm.it; A. R. Marra, C. Zappalà, *Le procedure di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali per uso umano*, in G. Lucignani (a cura di), *Sperimentazione e registrazione dei radiofarmaci: normative e procedure*, Milano, 2013, p. 135 ss.; E. Bellisario, A. Corvino, P. Occhiuzzi, *La nuova tutela del consumatore, tra regolazione europea e Authority nazionali, Settore farmaceutico*, in *Consumerism 2014. Settimo rapporto annuale*, 2014, p. 18.

¹⁸ A norma del d.lgs. n. 178/1991 la categoria dei preparati galenici comprende i medicinali preparati nelle farmacie secondo la Farmacopea, sulla scorta della prescrizione del medico per pazienti individuati. Cfr. F. Massimino, *Esenzione galenica: profili regolatori e brevettuali*, in *Dir. ind.*, 2004, p. 205 ss.

¹⁹ Cfr. la sentenza del 29 marzo 2012, *Commissione c. Polonia*, C-185/10, EU:C:2012:181, par. 36; nonché la sentenza del 16 luglio 2015, *Abcur*, C-544/13 e C-545/13, C-544/13 C-545/13, EU:C:2015:481, par. 56.

²⁰ V. M. Marletta, *Commento all'art. 168 TFUE*, in A. Tizzano (a cura di), *Trattati dell'Unione europea*, Milano, 2014, II ed., p. 1517.

²¹ La frammentazione del mercato interno dei medicinali è basata essenzialmente sui regimi nazionali di brevetto e di prezzi. In proposito, cfr. L. Hancher, W. Sauter, *A dose of competition: EU antitrust law in the pharmaceuticals sector*, in *Antitrust Enforcement*, 2016, p. 385. Si veda anche L. Hancher, *The EU pharmaceuticals market: parameters and pathways*, in E. Mossialos, G. Permanand, R. Beaten, T. Hervey (eds.), *Health Systems*

riferimento in proposito²² è il d.lgs. 219/2006 (c.d. “Codice dei Medicinali”) che prevede l’obbligatorietà dell’autorizzazione ai fini della commercializzazione dei farmaci (art. 6). Inoltre, l’art. 3, comma 1, della legge 94/98 (cd. “Legge Di Bella”)²³ dispone che, nel prescrivere una specialità medicinale, il medico debba attenersi alle indicazioni previste dall’AIC. Ciò nonostante, la medesima norma prevede che, in specifici casi, il medico possa somministrare il medicinale prodotto industrialmente per un’indicazione o via di somministrazione diverse da quelle autorizzate (uso *off-label*). La discrezionalità del medico incontra una duplice limitazione in quanto l’impiego del medicinale *off-label* deve essere stato avallato dalla comunità scientifica di riferimento; in secondo luogo, è necessario che il paziente non possa essere efficacemente trattato con altri medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o modalità di somministrazione.

Due successivi interventi normativi hanno ulteriormente ristretto il campo di applicazione della Legge di Bella, limitando in particolare gli usi dei medicinali *off-label*: l’art. 1 comma 796 lett. z) della legge 296 del 2006²⁴ ha stabilito che non può farsi ricorso a medicinali al di fuori delle condizioni di autorizzazione all’immissione in commercio qualora tale uso assuma carattere diffuso e sistematico e si configuri come alternativa terapeutica rivolta a pazienti portatori di patologie per le quali risultino già autorizzati altri farmaci; l’art 2, comma 348, legge 244 del 2007²⁵ ha previsto che la somministrazione di farmaci *off-label* sia vincolata alla disponibilità di dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase seconda, durante la quale il farmaco viene testato su di un ristretto numero di pazienti affetti dalla patologia di riferimento²⁶.

Il rimborso dei farmaci *off-label* è disciplinato dall’art. 1, comma 4, della legge 648 del 1996²⁷, in forza del quale il S.S.N. può erogare a proprio carico farmaci da impiegare per un’indicazione terapeutica non autorizzata, purché non vi sia una valida alternativa terapeutica già autorizzata (*on-label*) e previo inserimento di tale farmaco in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dall’AIFA. La decisione del medico di somministrare, previo consenso del paziente, un farmaco non autorizzato, seppur in linea con il dettato costituzionale

Governance in Europe, The Role of European Union Law and Policy, European Observatory on Health Systems and Policy, New York, 2010, p. 635.

²² D.lgs. 24 aprile 2006, n. 219, "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE", pubblicato in GURI n. 142 del 21 giugno 2006 - Supplemento Ordinario n. 153. Sulla disciplina del farmaco in Italia, si veda G.F. Ferrari, F. Massimino, *Diritto del farmaco. Medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, Bari, 2015; ed anche P. Minghetti, M. Marchetti, *La legislazione farmaceutica*, Milano, 2015, VIII ed.

²³ Decreto-legge del 17 febbraio 1998, n. 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria, convertito, con modificazioni, in Legge 8 aprile 1998, n. 94, in GURI n. 86 del 14 aprile 1998.

²⁴ Legge del 27 dicembre 2006, n. 296, recante: «Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2007)», in GURI n. 8, del 11 gennaio 2007 - Suppl. Ordinario n. 7.

²⁵ Legge del 24 dicembre 2007, n. 244, recante «Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2008)», in GURI n. 300, del 28 dicembre 2007 – Suppl. Ordinario n. 285.

²⁶ Cfr. F. Massimino, *Recenti interventi normativi e giurisprudenziali in materia di prescrizione dei farmaci offlabel*, in *Danno resp.*, 2010, p. 1106.

²⁷ Legge del 23 dicembre 1996, n. 648 «Conversione in legge del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l’anno 1996», in GURI n. 11, del 15 gennaio 1997.

(art. 33), è circoscritta a situazioni individuali di urgenza, contraddistinte dall'assenza di alternative di cura autorizzate, non potendo, pertanto, costituire una prassi generalizzata²⁸.

5. Il primo rinvio pregiudiziale: il rapporto tra le normative dell'Unione e nazionale sul farmaco

A breve tempo dalla pubblicazione del provvedimento sul caso *Avastin-Lucentis*, l'AIFA, in attuazione del novellato comma 4 *bis*, art. 1, legge 648 del 1996, ha (re)inserito, con la determina n. 622 del 23 giugno 2014²⁹, l'Avastin per il trattamento di talune patologie dell'occhio nell'elenco dei medicinali erogati a carico del S.S.N.. La società Novartis Farma, come si è detto, ha impugnato tale provvedimento deducendone l'illegittimità per contrasto con il diritto dell'Unione europea. La ricorrente ha lamentato che la disposizione controversa estende l'erogazione a carico del S.S.N. di Avastin *off-label* anche ai casi in cui sia presente un'alternativa terapeutica autorizzata per tali indicazioni. In tal modo, lo Stato italiano, al fine di contenere la spesa sanitaria pubblica, promuoverebbe l'uso dei medicinali per indicazioni terapeutiche non autorizzate, contravvenendo al carattere imperativo dell'AIC sancito dall'articolo 6, paragrafo 1 della direttiva, il quale non ammetterebbe deroghe se non in casi del tutto eccezionali, nella fattispecie non ricorrenti.

Di contro, l'AIFA ha sostenuto che il prodotto risultante dal riconfezionamento di Avastin per il suo uso oftalmologico non riveste carattere industriale, ma costituisce una formula galenica disciplinata dall'art. 3 della direttiva, la quale conseguentemente non sarebbe sottoponibile alle regole in tema di AIC.

In tale contesto il Consiglio di Stato, a norma dell'art. 267 TFUE, ha proposto alcuni quesiti pregiudiziali alla Corte di giustizia, la cui sentenza, pronunciata il 23 gennaio 2018, offre importanti spunti di riflessione.

In primo luogo, la Corte ha ricostruito la natura del farmaco Avastin nel suo impiego *off-label*. Essa ha stabilito che il prodotto risultante dalle operazioni di divisione e riconfezionamento del medicinale, ai fini di un suo utilizzo oftalmologico, non costituisce un preparato galenico e, quindi, non è escluso dall'ambito di applicazione della direttiva. Infatti, la Corte osserva che, da una parte, i medicinali preparati in farmacia non sono sottoposti al regime di autorizzazioni che, avuto riguardo ai mezzi economici e tecnici di tali operatori, risulterebbe eccessivamente gravoso in termini di dispendio economico. Dall'altra parte, a partire dal caso *Novartis Pharma GmbH contro Apozyt GmbH*³⁰, la giurisprudenza UE ha stabilmente eletto il carattere industriale del modo di produzione dei medicinali a criterio discrezionale della loro natura e, di conseguenza, della disciplina ad essi applicabile³¹. Nel caso in

²⁸ La Corte Cost., nella sentenza del 12 gennaio 2011 n. 8, ha sostenuto la declaratoria di illegittimità di una norma regionale che individuava condizioni diverse rispetto alle disposizioni statali che circoscrivono il ricorso ai farmaci cd. *off-label* a condizioni eccezionali e ad ipotesi specificamente individuate. Sentenza del 12 gennaio 2008, n. 8, in GURI n. 3, del 19 gennaio 2011, ECLI:IT:COST:2011:8, par.1.1.2.

²⁹ Determina del 23 giugno 2014, n. 622, Inserimento di una indicazione terapeutica del medicinale per uso umano «bevacizumab - Avastin» nell'elenco ex lege n. 648/1996, in GURI del 27 giugno 2014, n. 147.

³⁰ Sentenza del 11 aprile 2013, *Novartis Pharma GmbH c. Apozyt GmbH*, C-535/11, ECLI:EU:C:2013:53. Sul tema si rimanda a G. F. Ferrari, *La Corte di giustizia rinuncia (ancora una volta) al metodo della comparazione*, in *Dir. pubbl. comp. eur.*, 2013, p. 1035 ss.

³¹ Sentenza *Abcur*, cit., par. 38 ss.

cui un medicinale sia prodotto con metodo industriale ed in seguito subisca operazioni di riconfezionamento presso una farmacia, tale operazione non determina la creazione di una nuova formula galenica in quanto inidonea ad interrompere il nesso che vincola il metodo industriale di produzione del farmaco all'esperimento del procedimento autorizzativo dell'AIC (a differenza di interventi sulla composizione, forma o altri elementi essenziali del medicinale)³². Pertanto, l'Avastin *off-label*, venendo prodotto con metodo industriale, deve continuare a soggiacere alla disciplina farmaceutica prevista per tali farmaci, essendo irrilevante il mero riconfezionamento presso una farmacia.

In secondo luogo, la Corte scioglie i nodi sui rapporti tra legislazione farmaceutica europea e le norme nazionali in materia di somministrazione dei farmaci *off-label*. Il diritto dell'Unione non pregiudica le competenze delle autorità degli Stati membri ad organizzare i loro servizi sanitari e le risorse ad essi destinate così come pure ad adottare norme nazionali che regolamentano la somministrazione dei medicinali e la libertà terapeutica dei medici. Ciò nonostante, nell'esercizio di tali competenze, gli Stati membri non godono affatto di una libertà illimitata, dovendo rispettare il diritto dell'Unione³³.

Ne consegue che la normativa dell'Unione non vieta né la prescrizione di un medicinale *off-label* né il suo riconfezionamento ai fini di tale uso, ma subordina la legittimità di entrambe le operazioni al rispetto dei requisiti disposti da detta normativa e, per quanto qui interessa, al principio sancito dall'art. 6.

La Corte ritiene che l'estrazione di Avastin dalle sue fiale originali ed il successivo riconfezionamento in siringhe contenenti unicamente la dose necessaria per un'iniezione intravitale non diano luogo alla creazione di un nuovo prodotto rispetto a quello commercializzato da Roche per usi oncologici. Sul punto, la sentenza si concentra sull'elemento temporale in cui si svolge tale operazione di riconfezionamento in fiale mono uso. Quest'ultima viene effettuata "a valle" dell'immissione in commercio di Avastin, ossia in un momento in cui, da una parte, l'autorizzazione di cui è titolare la Roche ha già dispiegato i propri effetti³⁴ e, dall'altra, il medico, attraverso la prescrizione, ha esercitato compiutamente la propria scelta terapeutica. Quindi, ad avviso della Corte, la legittimità del riconfezionamento di Avastin ai fini del suo uso *off-label* prescinde dall'ottenimento di una nuova ed autonoma AIC allorché ricorrano due requisiti: (i) tale operazione non determini una modifica sostanziale

³² Sotto tale profilo l'avv. generale H. Saugmandsgaard Øe, nelle conclusioni presentate il 25 luglio 2018 nel caso *Novartis Farma SpA c. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e a.*, cit., ha evidenziato che qualora l'intervento di una farmacia per adattare il dosaggio e il confezionamento di un medicinale avesse l'effetto di sottrarre tale medicinale dall'ambito di applicazione della direttiva, sarebbe compromesso l'effetto utile della norma stessa.

³³ Sentenza *Commissione c. Polonia*, cit., par. 47. Cfr., anche, le conclusioni dall'Avvocato Generale Tesouro, *Kohll*, C-158/96, ECLI:EU:C:1998:171, par. 17.

³⁴ Sul punto, la soluzione prospettata dalla Corte sembra fare riferimento al concetto di esaurimento degli effetti dell'AIC. Sotto tale profilo, pare utile riferirsi all'opposto indirizzo dell'avvocato generale *Sharpston* secondo cui: "la condizione relativa all'esistenza di un'autorizzazione all'immissione in commercio (e quindi, per definizione, l'obbligo di conformarsi a tale autorizzazione) non cessa nel momento in cui il prodotto in questione è immesso in commercio per la prima volta (nel senso che le condizioni in base alle quali è stata rilasciata l'autorizzazione possono essere disattese da quel momento in poi). Tale obbligo si esaurisce solo quando si possa considerare terminato il processo di commercializzazione.", conclusioni dell'avvocato generale *Sharpston* nel caso *Novartis Pharma GmbH c. Apozyt GmbH*, cit., par. 58 ss.

del medicinale già autorizzato, sebbene per altri scopi terapeutici, e (ii) sia effettuata sulla base di prescrizioni mediche individuali.

Nonostante la pronuncia in esame abbia ampiamente motivato che il carattere imperativo dell'AIC non osta alla sostanziale fungibilità tra l'Avastin utilizzato *off-label* ed il Lucentis, tuttavia, alcuni motivi inducono a ritenere che tale conclusione non sia sorretta dal corretto bilanciamento tra il principio della tutela della salute ed il principio di precauzione.

In primo luogo, la sentenza non attribuisce all'operazione di riconfezionamento la rilevanza che le spetterebbe ai sensi dell'art. 6, paragrafo 2 della direttiva, che prescrive il rilascio di una nuova AIC alle modifiche apportate ad un farmaco già autorizzato. A tal proposito, se è ben vero che il procedimento di riconfezionamento di Avastin *off-label* avviene senza variazioni della sua sostanza, è altresì vero che tali operazioni comportano l'alterazione della posologia del farmaco. Sotto tale profilo, la Corte, con il precedente caso *Aventis*³⁵, aveva dato dimostrazione della rilevanza dei cambiamenti apportati ad un medicinale anche quando limitati alle dimensioni della sua confezione. Orbene, questa pronuncia, valorizzando la corretta applicazione del principio di precauzione, pare potesse offrire una linea interpretativa alternativa in grado di rimarcare il carattere di eccezionalità degli usi non coperti dall'AIC e, così, preservare l'effetto utile della norma³⁶.

In secondo luogo, non si ritiene condivisibile la decisione della Corte di legittimare l'uso di Avastin *off-label* in base alle prescrizioni individuali di tale trattamento. Nel caso in cui l'utilizzo di Avastin in ambito oftalmico fosse circostanziato a specifiche situazioni terapeutiche, allora potrebbero giustificarsi l'attenuazione dei controlli autorizzativi preventivi e la conseguente responsabilità in capo al medico curante del trattamento più idoneo per il singolo paziente³⁷. Tuttavia, questa soluzione pare collidere con un dato rilevato dal Consiglio di Stato e poi fatto proprio dalla Corte stessa, ovvero l'impiego massiccio di Avastin riconfezionato nella prassi clinica indagata. A questo proposito, l'ampio utilizzo di Avastin fuori etichetta avrebbe dovuto suggerire alla Corte di vincolarne la legittimità, in via precauzionale, al positivo esperimento di uno spettro di controlli più incisivo (e proporzionato) rispetto alla sola prescrizione medica individuale, quali le procedure autorizzative svolte dall'autorità di settore nei confronti di farmaci usati su vasta scala.

Inoltre, la scelta della Corte di attribuire tale rilevanza all'individualità della prescrizione del medico comporta l'esito paradossale di estendere l'ambito di applicazione eccezionale delle norme sugli usi *off-label* ai regolari casi di somministrazione seriale di farmaci su larga scala.

³⁵ Nella sentenza del 19 settembre 2002, *Aventis*, C-433/00, in ECLI:EU:C:2002:510, par. 25, la Corte ha precisato che nel caso in cui un medicinale sia stato oggetto di due distinte AIC relative, rispettivamente, ad una confezione da cinque fiale e ad una confezione da dieci fiale, l'art 6, paragrafo 2 della direttiva 2001/83 osta a che detto medicinale venga commercializzato con una confezione costituita da due scatole da cinque fiale, unite e rietichettate, senza disporre di un'AIC specifica a tal riguardo. La Corte ha infatti sostenuto che le prescrizioni relative alla confezione dei medicinali oggetto di un'AIC "hanno lo scopo di evitare che i consumatori siano indotti in errore e in tal modo tutelano la salute".

³⁶ Cfr. la sentenza del 8 novembre 2007, *Ludwigs-Apotheke*, C-143/06, ECLI: ECLI:EU:C:2007:656, par. 31 ss.

³⁷ A tal proposito, le conclusioni dell'avvocato generale Saugmandsgaard Øe fanno riferimento al fatto che le operazioni di riconfezionamento "derivano da una logica non tanto di immissione in commercio destinata a un insieme di persone indeterminate, quanto da una logica di consegna a singoli pazienti identificati in precedenza dal medico curante.". Cfr. le conclusioni dell'avvocato generale nel caso, *Novartis Farma SpA c. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e a*, cit., par. 73.

Al contrario, la serialità della produzione e della somministrazione di dosi standardizzate di Avastin *off-label* avrebbe rappresentato un parametro di distinzione tra eccezione (*off-label*) e regola (AIC) più coerente sia con l'effetto utile della normativa farmaceutica europea sia con il carattere discriminatorio che, come visto in precedenza, la Corte ha attribuito al metodo di produzione industriale dei prodotti farmaceutici.

Infine, la Corte si astiene cautamente dal chiarire i rapporti tra la prescrivibilità di un farmaco al di fuori delle indicazioni terapeutiche autorizzate e l'ambito di elezione della deroga in materia di AIC contemplata dall'art. 5 della direttiva 2001/83 relativa ad ipotesi del tutto emergenziali. Tra queste ultime rientra il caso in cui il medico valuti che le condizioni terapeutiche dei propri pazienti richiedano l'uso di un medicinale di cui non esiste l'equivalente autorizzato sul mercato nazionale, ma sono escluse le esigenze di risparmio per i sistemi sanitari nazionali. A tal proposito, nel caso in esame non sembra riscontrabile una diversa ragione, al di fuori del contenimento della spesa sanitaria, che giustifichi l'uso di un farmaco non testato che espone il paziente a potenziali rischi per la salute (Avastin), laddove sia disponibile un farmaco i cui profili di sicurezza ed efficacia siano già stati verificati (Lucentis)³⁸. L'inapplicabilità, nel caso in esame, della deroga di cui all'art. 5 avrebbe dovuto influenzare sia il bilanciamento tra i suddetti principi sia la legittimità delle norme nazionali che incentivano la somministrazione di Avastin *off-label*.

Orbene, la Corte di giustizia, con un approccio metodologico eccessivamente prudente, non ha inteso intaccare la facoltà dei medici di prescrivere ai loro pazienti un trattamento *off-label* ritenuto idoneo neppure nel caso in cui fosse presente sul mercato un'alternativa terapeutica *on-label*. La decisione ha dunque concluso che in presenza dei due requisiti sopra delineati, che spetterà al giudice del rinvio, se del caso, verificare, le disposizioni di diritto nazionale che incentivano la facoltà del medico di somministrare Avastin *off-label* non contrastano con la legislazione farmaceutica dell'Unione.

6. Il secondo rinvio pregiudiziale: il mercato rilevante

La ricostruzione del mercato rilevante ricopre un ruolo centrale, in quanto consente di analizzare, attraverso strumenti econometrici, i rapporti concorrenziali in un determinato mercato. Nel settore farmaceutico³⁹, la sua esatta perimetrazione risulta particolarmente

³⁸ La rilevanza della disponibilità del farmaco autorizzato ricorre nelle conclusioni dell'avvocato generale Sharpston (punto 82), secondo cui la regola di cui all'art. 6, paragrafo 2 della direttiva 2001/83 consente una deroga solo ai sensi dell'articolo 3, paragrafi 2, o all'articolo 5, paragrafo 1, della medesima direttiva che, tuttavia, non trovano applicazione nel caso in esame. Se infatti, da un lato, l'articolo 3, paragrafi 2, della direttiva è applicabile solo laddove il prodotto viene preparato in una farmacia, dall'altro lato, l'articolo 5, paragrafo 1, trova applicazione nel caso in cui non esista, sul mercato nazionale, un prodotto equivalente già autorizzato.

³⁹ Per un approfondimento sul mercato rilevante nel settore farmaceutico si rimanda, fra gli altri, a L. Frata, M. Feola, A. P. Mirabelli, Di Lauro, M. Granieri, *Alcune considerazioni su inibitoria cautelare, danno e mercato rilevante nell'antitrust farmaceutico*, in *Danno Resp.*, 2007, p. 858; M. Auteri, *Il mercato del farmaco. Tra andamenti e prospettive*, Padova, 2013, VII ed.; Per quanto riguarda la dottrina straniera, si rimanda a L. Hancher, *The EU pharmaceuticals market: parameters and pathways*, cit., p. 635 ss. e D. J. Gifford, R. T. Kudrle, *Antitrust Approaches to Dynamically Competitive Industries in the United States and the European Union*, in *Journal of Competition Law & Economics*, 2011, p. 700. Infine, si veda la recentissima Relazione della Commissione al Consiglio e al Parlamento europeo, *applicazione delle norme sulla concorrenza nel settore farmaceutico (2009-*

complessa anzitutto a causa della natura stessa del farmaco, le cui evidenti funzioni di tutela della salute pubblica lo rendono ascrivibile alla definizione di “bene meritorio”⁴⁰, inconciliabile quindi con una mera categoria economica; in secondo luogo, l’analisi risente, da un punto di vista strutturale, del pervasivo intervento da parte dello Stato, il quale impone vincoli al normale dispiegarsi delle dinamiche competitive.

In particolare, l’esigenza di tutela della salute pubblica implica che i comportamenti delle imprese siano scanditi, lungo tutta la catena di produzione di valore, tanto da interventi di regolazione economica, ai quali è devoluto il ruolo di funzionalizzare l’attività di impresa (limitandone la libertà di scelta imprenditoriale), quanto da azioni di tutela della concorrenza⁴¹. L’ingerenza della regolazione e l’azione antitrust sono concepite come soluzioni sinergiche volte a garantire non solo la massimizzazione del benessere dei consumatori, ma anche l’interesse pubblico di tutela della salute e, infine, la concorrenzialità di un mercato rappresentante un classico esempio di “fallimento”. Con questa formula si è soliti riferirsi all’esigenza, tipica dello schema dei mercati dei beni pubblici, di incrementare il gradiente competitivo del mercato attraverso l’imposizione delle modalità di scambio dei beni dal punto di vista sia della domanda sia dell’offerta. L’interazione tra gli agenti economici e, specificamente, le leggi della domanda e dell’offerta non sono rimesse al libero gioco della concorrenza, ma governate dalla costante sovrapposizione di interessi pubblici (tutela della salute e controllo della spesa pubblica) e interessi economici degli operatori privati (remunerazione degli investimenti).

Dal punto di vista della domanda, attesa l’elevata asimmetria informativa che inibisce l’autonomia del paziente, le scelte di consumo sono intermedie dal medico curante che, con la sua prescrizione, indirizza il consumo dei prodotti farmaceutici. Inoltre, la necessaria interlocuzione con la pubblica amministrazione, soggetto-arbitro che agisce in regime di monopsonio, rende difficilmente rintracciabile il meccanismo di trasferimento dell’informazione tramite i prezzi, che, dunque, perdono la propria funzione di canalizzazione dei consumi⁴². Dal punto di vista dell’offerta, essa subisce notevoli restrizioni dovute al contestuale operare della disciplina regolatoria del farmaco e delle norme in materia di

2017), *le Autorità europee garanti della concorrenza collaborano per garantire la disponibilità di medicinali innovativi e a prezzi contenuti*, del 28 gennaio 2019, COM(2019) 17 def., par. 3.

⁴⁰ Cfr. AGCM, IC14 – Indagine conoscitiva nel settore farmaceutico, provv. n. 5486 del 6 novembre 1997, in Boll. n. 9, 1998.

⁴¹ A tal proposito, si osserva che l’intervento regolatorio dello Stato, di regola accentratore e preventivo, preserva altresì, in base al principio di proporzionalità, il decentramento delle decisioni economiche, lasciando agli operatori economici margini di libertà che, al ricorrere di determinate condizioni, possono essere oggetto di provvedimenti sanzionatori *ex post*. Per un approfondimento del rapporto tra regolazione e concorrenza si rimanda a S. Cassese, *Regolazione e concorrenza*, in G. Tesaurò, M. D’Alberti (a cura di), *Regolazione e Concorrenza*, Bologna, 2000, p. 11 ss.; L. Prosperetti, *I rapporti tra regolazione e tutela della concorrenza. Teoria economica e esperienze recenti*, in *Mercato conc. reg.*, 2002, p. 277 ss.; A. Manganelli, *Il principio di concorrenza fra antitrust e regolazione. il caso delle comunicazioni elettroniche*, in *Concorrenza e Mercato*, 2013, p. 279.

⁴² Secondo Manganelli, “*il processo informativo, privato e disperso fra gli attori presenti sul mercato, viene pubblicizzato attraverso il prezzo, mentre invece il processo di estrazione dell’informazione da parte di pubbliche Autorità è costoso e tendenzialmente imperfetto*”. Cfr. A. Manganelli, *Il principio di concorrenza fra antitrust e regolazione.*, cit., p. 279.

brevetti⁴³. Ne consegue che, nel settore in analisi, gli strumenti tradizionalmente utilizzati per definire il mercato di riferimento non sono utilizzabili, se non in minima parte.

Per tale ragione, il criterio normalmente adottato dalla Commissione europea e dalle autorità nazionali in diverse decisioni consiste nel fare riferimento al sistema di classificazione medico-farmaceutica internazionale: l'*Anatomical Therapeutic Classification* (ATC)⁴⁴. L'ATC, suddividendo i farmaci in cinque livelli sulla base della loro azione chimica ed utilizzo terapeutico del prodotto, consente l'individuazione di segmenti di mercato ove la sostituibilità dei prodotti risulta molto bassa.

Se, di norma, la Commissione europea e le autorità antitrust nazionali calibrano le proprie indagini sui parametri desumibili da tale classificazione⁴⁵, nel caso Avastin-Lucentis, l'AGCM ha inserito i due medicinali nel medesimo segmento di mercato dei farmaci per la cura delle patologie della vista dovute a disordini vascolari oculari. In tal modo è prevalsa un'accezione pragmatica della interscambiabilità dei medicinali, avulsa dall'inquadramento ATC che, invece, distanzia i campi d'impiego dei due prodotti.

Tale approccio innovativo ha indotto il Consiglio di Stato a domandare alla Corte di giustizia se, ai fini della definizione del mercato rilevante, sia sufficiente verificare la sostanziale fungibilità dei prodotti farmaceutici sulla base della "*normalità clinica*"⁴⁶, ossia dal lato della domanda, o se debba altresì valutarsi che l'offerta degli stessi sul mercato sia avvenuta in conformità al quadro regolamentare in materia di autorizzazione all'immissione in commercio. In altri termini, il giudice del rinvio ha chiesto se l'AGCM possa includere nel medesimo mercato rilevante sia il Lucentis sia l'Avastin *off-label*, per il caso in cui quest'ultimo non rispetti i requisiti normativi per la sua commercializzazione.

Sul punto, la Corte, in linea con i principi generali consolidati in materia di concorrenza⁴⁷, ha sostenuto che in capo all'autorità garante della concorrenza non sussiste un vincolo di conformità alla disciplina regolatoria di settore. Sul presupposto infatti che l'intervento antitrust persegue obiettivi autonomi e distinti rispetto alla funzione di tutela della salute pubblica propria dell'AIC, quest'ultima è estranea alle analisi di mercato condotte sulla scorta della disciplina antimonopolistica. L'AIC corrisponde, tuttalpiù, ad un indizio dell'esistenza di vincoli concorrenziali effettivi. Pertanto, il mercato rilevante dal punto di vista del prodotto non si configura sulla base dei criteri prestabiliti dalle norme regolatorie che disciplinano la commercializzazione dei farmaci, ma si ricava dalle caratteristiche di fatto dei prodotti e dalle

⁴³ Cfr. *ex multis*, G. Ghidini, *Alcuni recenti interventi in tema di intersection tra PI e Antitrust*, in *Rivista italiana di Antitrust*, 2015, p. 29;

⁴⁴ L'ATC è un sistema di classificazione dei farmaci ideato dal *Nordic Council on Medicines* di Uppsala. Sul tema si rimanda a EphMRA /PBIRG Classification Committee, *Who we are What we do*, 2015, disponibile online all'indirizzo http://www.ephmra.org/user_uploads/ephmra%20who%20we%20are%202015%20final.pdf.

⁴⁵ La Commissione europea utilizza tendenzialmente il terzo livello ATC come punto di partenza per la definizione del mercato rilevante. Tuttavia, in talune decisioni essa è approdata al quarto livello. In questo senso, v. *Case No COMP/M.4007 - Reckitt Benckiser/Boots Healthcare International*. L'AGCM è solita riferirsi al quarto livello della classificazione, provv. n. 7337, *Servier Italia - Istituto Farmaco Biologico Stroder*, in *Boll. n. 26 del 1999*. Nonostante le categorie ATC costituiscano il punto di partenza per determinare i vincoli concorrenziali, si sottolinea che ai sensi della normativa antitrust tale classificazione non ha carattere cogente e, dunque, è ben possibile prescindervi.

⁴⁶ *Caso I760 cit.*, par. 180.

⁴⁷ Cfr. *Sentenza del 13 febbraio 1979, Hoffmann-La Roche, C-85/76*, in *ECLI:EU:C:1979:36*, punto 28.

condizioni effettive di concorrenza che conformano tale commercializzazione. La Corte ha quindi concluso che nessun profilo di illiceità delle condizioni di riconfezionamento e di prescrizione dell'Avastin destinato all'uso *off-label* fosse stato ancora accertato dalle autorità preposte al controllo del rispetto della normativa farmaceutica o dai giudici nazionali, sicché nessun elemento ostava all'inclusione di Avastin e Lucentis nello stesso mercato di riferimento.

Sebbene la soluzione propugnata possa apparire in linea con l'approccio adottato dall'AGCM, ad una più attenta analisi essa appare scindibile in due differenti linee argomentative, da interpretarsi congiuntamente: l'una attiene al piano meramente teorico, l'altra si dispiega nel campo della singola fattispecie. In riferimento al caso Avastin-Lucentis, la Corte ha osservato che l'AGCM poteva includere nel mercato rilevante, oltre ai medicinali dotati di AIC per il trattamento delle patologie della vista, un altro medicinale la cui autorizzazione non copra tali trattamenti, ma che, nella pratica clinica, è costantemente utilizzato a tal fine e presenta quindi un concreto rapporto di sostituibilità con il primo.

Nondimeno, a livello teorico, la decisione in commento delinea un principio di indubbia centralità, secondo il quale la disciplina farmaceutica svolge una funzione delimitante del mercato rilevante. Infatti, nella valutazione sul rapporto di sostituibilità, l'Autorità a tutela della concorrenza non può prescindere dall'esito di quell'esame preventivo condotto dalle autorità o dai giudici competenti al fine di verificare la conformità del prodotto alle disposizioni che ne disciplinano la commercializzazione⁴⁸. Ogniqualvolta le competenti autorità di regolazione farmaceutica o i giudici interni abbiano svolto un esame sulla legittimità dell'offerta dei prodotti farmaceutici, l'autorità garante della concorrenza nazionale non può sottrarsi dal valutare gli effetti che un siffatto esame comporta sulla struttura della domanda e dell'offerta. D'altronde, come visto, la particolare struttura del mercato fa sì che, di sovente, il contenuto delle autorizzazioni nonché l'operare delle limitazioni che il diritto nazionale appresta alle possibilità di prescrivere medicinali *off-label* siano fattori idonei ad orientare la prassi medica e le dinamiche competitive del mercato.

La Corte ha indicato alle autorità antitrust e giudiziarie un percorso di indagine logico prima ancora che giuridico secondo cui le verifiche sulla conformità dell'offerta di Avastin *off-label* alla normativa di riferimento devono precedere l'analisi sull'intervento antitrust nonché, eventualmente, contenerne gli effetti.

7. Alcune considerazioni conclusive

Alla luce delle considerazioni che precedono, il giudice del rinvio dovrà anzitutto inquadrare l'uso di Avastin *off-label* in base alle norme europee così come interpretate dalla prima pronuncia della Corte di giustizia oggetto di analisi. In particolare, la legittimità dell'uso di Avastin fuori etichetta a norma della direttiva è rimessa alla valutazione del giudice nazionale che dovrà verificare la sussistenza dei due citati requisiti.

In secondo luogo, la commercializzazione di Avastin *off-label* dovrà essere sottoposta al vaglio della legislazione nazionale indagando se, *ratione temporis*, ricorrano quei limiti imposti

⁴⁸ Al proposito, il punto 42 della comunicazione della Commissione menziona gli ostacoli normativi fra gli elementi di valutazione impiegati per definire il mercato del prodotto rilevante. *Comunicazione della Commissione sulla definizione del mercato rilevante ai fini dell'applicazione del diritto comunitario in materia di concorrenza*, in *GUCE*, C 372 del 9 dicembre 1997, p. 5 ss.

alla libertà terapeutica del medico di prescrivere farmaci *off-label*, ossia l'impossibilità di curare i pazienti con le terapie (allora) correnti ed autorizzate.

Infine, il giudice del rinvio dovrà stabilire se dette norme ostino all'inclusione di Avastin e Lucentis nel medesimo mercato di riferimento. A tal proposito, se la Corte ha giudicato corretto l'approccio dell'autorità antitrust nazionale, essa non ha tuttavia preso posizione sulla perimetrazione del mercato rilevante che, dipendendo dal preventivo esame sulla legittimità dell'uso di Avastin *off-label*, dispiegherà i suoi effetti tanto sul diritto della concorrenza nel settore farmaceutico quanto sulle politiche nazionali di rimborso e di accesso ai farmaci.

Mentre, dunque, la definizione di mercato rilevante costituirà presumibilmente un punto di arrivo della pronuncia del Consiglio di Stato, a tale nozione sembra potersi altresì ricondurre la complessità, per non dire l'incertezza, che ha caratterizzato, fin dall'inizio, l'intero caso in esame. Sotto tale profilo, pare anzitutto opinabile che un'autorità istituita a tutela della concorrenza svolga un giudizio sull'intercambiabilità terapeutica dei due farmaci sulla base di riferimenti clinici che, nel contesto scientifico di riferimento a livello mondiale, restano ammantati da una coltre di incertezza. Ciò nonostante, l'AGCM ha scelto di porre alla base dell'intervento sanzionatorio la sostituibilità terapeutica tra Avastin e Lucentis, assumendo un fattore di rischio estraneo ad un organo, peraltro, privo delle risorse necessarie ad espletare un siffatto esame.

Il provvedimento dell'AGCM ha tentato di emancipare la tutela della concorrenza dalla disciplina regolatoria di settore, al fine di evitare che le strategie aziendali sulle AIC dei medicinali potessero autonomamente definire il mercato rilevante. In tal modo, tuttavia, esso ha trascorso non solo il contenuto delle AIC di Avastin e di Lucentis ma anche quel complesso sistema di pesi e contrappesi che mira a tutelare la salute del paziente e, in fin dei conti, quel medesimo benessere del consumatore posto, ad oggi, a faro dell'applicazione delle norme antimonopolistiche.

Infatti, il benessere del consumatore riferito al settore farmaceutico è un parametro formato da diversi elementi tra cui, da un lato, il prezzo del medicinale, che ha ricadute dirette sui pazienti che hanno accesso alle cure; dall'altro, la qualità del farmaco, ossia la sua sicurezza e non nocività. Nel caso in analisi, il concetto di benessere del consumatore risulta eccessivamente sbilanciato sulla prima componente, a discapito dell'elemento qualitativo del prodotto. Tuttavia, non sembra condivisibile la scelta di privilegiare un più ampio accesso ad un medicinale potenzialmente rischioso, qualora sia presente sul mercato una soluzione di cura alternativa autorizzata. Pertanto, l'obiettivo della tutela della salute/benessere del consumatore, ipotizzabile crocevia tra la legislazione farmaceutica e la normativa antitrust, rischia di generare una falla sia nella complessa architettura dell'AIC dei farmaci sia nella definizione di mercato rilevante.

In secondo luogo, per quanto attiene alle sentenze pronunciate dalla Corte di giustizia, esse prestano il fianco a diverse, e finanche opposte, interpretazioni, nessuna delle quali idonea a ricomporre siffatta distonia applicativa. A tal proposito, la decisione inerente al primo rinvio pregiudiziale non si cura dell'influenza esercitata da un farmaco autorizzato su quel delicato equilibrio che caratterizza le alterne applicazioni della regola, ovvero l'AIC, ed il rigido sistema delle eccezioni, perdendo così l'occasione di far luce sugli intricati rapporti tra le legislazioni farmaceutiche nazionale e comunitaria. La seconda decisione, sulla base di un'interpretazione ove la prospettiva procedurale sembra quasi prevalere su quella sostanziale, non considera che

l'AGCM ha assunto la prassi clinica della somministrazione di Avastin *off-label* quale parametro dell'interscambiabilità terapeutica con il farmaco Lucentis, sebbene, in verità, l'AIFA, aderendo agli orientamenti dell'EMA, ne avesse già escluso la sovrapposibilità dal punto di vista terapeutico⁴⁹. Tale omissione mal si concilia con l'ordine logico di intervento tra autorità (e discipline) che la stessa Corte, come visto, ha posto a presidio della corretta definizione di mercato rilevante.

Peraltro, il 19 gennaio 2017, a breve distanza dal citato provvedimento I760, l'AGCM e l'AIFA⁵⁰ hanno concluso un protocollo d'intesa che ne rafforza l'azione sinergica attraverso il coordinamento delle loro attività istituzionali. A tal proposito, le due autorità, pur nel rispetto dell'autonomia e dell'indipendenza delle rispettive competenze, hanno stabilito l'opportunità di condividere documenti, dati e informazioni nonché l'adozione di interpretazioni condivise. L'esecuzione del protocollo ha già dato prova di efficacia nel recente caso *Aspen*⁵¹, laddove la perimetrazione del mercato rilevante adottata dall'AGCM risulta allineata alle indicazioni di carattere tecnico-scientifico fornite dall'AIFA. Si ritiene, quindi, che tale cooperazione garantirà una migliore convergenza tra le norme della concorrenza dell'Unione europea e la disciplina regolatoria del settore farmaceutico e agevolerà il perseguimento dell'obiettivo comune della tutela della salute/benessere del consumatore.

⁴⁹ AIFA: *precisazioni regolatorie su Avastin e Lucentis*, disponibile online all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/aifa-precisazioni-regolatorie-su-avastin-e-lucentis>.

⁵⁰ Protocollo di intesa tra l'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato e l'Agenzia Italiana del Farmaco, disponibile online all'indirizzo https://www.agcm.it/dotcmsDOC/allegati-news/Protocollo_AGCM-AIFA.pdf del 19 gennaio 2017.

⁵¹ AGCM, A480 – Incremento prezzo farmaci Aspen, provv. n. 26185 del 29 settembre 2016, in Boll. n. 36, 2016.