



R E P U B B L I C A I T A L I A N A

IN NOME DEL POPOLO ITALIANO

Il Consiglio di Stato

in sede giurisdizionale (Sezione Terza)

ha pronunciato la presente

**SENTENZA**

sul ricorso numero di registro generale 9113 del 2013, proposto da:

Regione Veneto, in persona del Presidente della Giunta Regionale *pro tempore*, rappresentata e difesa dall'Avv. Ezio Zanon, dall'Avv. Emanuele Mio, dall'Avv. Cristina Zampieri e dall'Avv. Andrea Manzi, con domicilio eletto presso lo stesso Avv. Andrea Manzi in Roma, via Federico Confalonieri, n. 5;

***contro***

Novartis Farma s.p.a., in persona del legale rappresentante *pro tempore*, rappresentata e difesa dall'Avv. Carlo A. Piria, dall'Avv. Francesca Libanori e dall'Avv. Piergiorgio Villa, con domicilio eletto presso lo stesso Avv. Piergiorgio Villa in Roma, via Donatello, n. 23;

***nei confronti di***

S.O.I. – A.M.O.I. Società Oftamologica Italiana – Associazione Medici Oculisti Italiani, in persona del legale rappresentante *pro tempore*, rappresentata e difesa dall'Avv. Raffaele La Placa e dall'Avv. Valentino

Vulpetti, con domicilio eletto presso lo stesso Avv. Valentino Vulpetti in Roma, via Sabotino, n. 2/A;

Roche s.p.a., appellata non costituita;

*per la riforma*

della sentenza del T.A.R. VENETO - VENEZIA :SEZIONE III n. 01147/2013, resa tra le parti, concernente l'ammissione temporanea all'erogazione del farmaco a carico del Servizio sanitario regionale

Visti il ricorso in appello e i relativi allegati;

Visti gli atti di costituzione in giudizio di Novartis Farma s.p.a. e di S.O.I. – A.M.O.I. Società Oftamologica Italiana – Associazione Medici Oculisti Italiani;

Viste le memorie difensive;

Visti tutti gli atti della causa;

Relatore nell'udienza pubblica del giorno 17 luglio 2014 il Cons. Massimiliano Noccelli e uditi per le parti l'Avv. Manzi, l'Avv. Piria e l'Avv. La Placa;

Ritenuto e considerato in fatto e diritto quanto segue.

FATTO e DIRITTO

1. Oggetto del presente giudizio è la delibera della Giunta Regionale della Regione Veneto, n. 2352 del 29.12.2011, con la quale la Regione Veneto, all'esito dell'istruttoria condotta dalla Commissione Tecnica Regionale e preso atto delle osservazioni avanzate dagli oculisti, ha ritenuto la sostanziale sovrapponibilità del farmaco *bevacizumab* (*Avastin*) rispetto al farmaco *ranibizumab* (*Lucentis*), molto più costoso del primo, nella cura della degenerazione maculare senile, e ha determinato, nonostante l'Agenzia Italiana del Farmaco (di qui in avanti, per brevità, A.I.F.A.) avesse eliminato l'*Avastin* dalla lista di cui all'art. 1 della l. 648/1996, di consentire la

temporanea erogabilità del farmaco, a carico del Servizio Sanitario Regionale, in tutte le strutture ospedaliere pubbliche e private accreditate della Regione per il trattamento della degenerazione maculare senile, con l'esclusione dei pazienti per i quali lo specialista oculista ravvisasse la presenza di controindicazioni all'utilizzo del predetto farmaco.

2. Avverso tale deliberazione proponeva ricorso avanti al T.A.R. Veneto la Novartis Farma s.p.a., impresa farmaceutica che commercializza in Italia il farmaco *Lucentis*, il quale fin dal 2008 aveva ottenuto l'A.I.C. per l'utilizzo *on-label* e, cioè, per la cura, secondo etichetta, di tale patologia.

3. La società ricorrente proponeva otto motivi di censura, con i quali denunciava rispettivamente:

a) la violazione dell'art. 1, comma 4, del d.l. 536/1996, convertito in l. 648/1996, in relazione all'art. 117 Cost., l'incompetenza, la violazione diretta dell'art. 117, comma secondo, lett. m), Cost., e in subordine dell'art. 117, comma terzo, Cost. e delle disposizioni fondamentali in materia di uso dei farmaci, in generale e nell'ambito del Servizio sanitario nazionale, per avere la delibera impugnato sostanzialmente reintrodotta, nell'ambito della Regione Veneto, l'utilizzazione straordinaria di un medicinale al di fuori delle indicazioni autorizzate dalla Commissione Europea su parere dell'E.M.A. (Agenzia Europea dei medicinali);

b) la violazione dell'art. 1, comma 4, del d.l. 536/1996, convertito in l. 648/1996, e l'eccesso di potere per travisamento dei presupposti, in quanto presupposto necessario per l'inserimento nell'elenco della l. 648 è l'assenza di una valida alternativa terapeutica, mentre nel caso di specie il farmaco *Lucentis*, autorizzato su tutto il territorio dell'Unione Europea fin dal 22.1.2007 e disponibile in classe "A" dal 4.12.2008, costituiva il medicinale esattamente indicato per le affezioni oftalmiche che il provvedimento impugnato riteneva di dover estendere alle indicazioni di *Avastin*;

c) la violazione dell'art. 32 Cost. sotto il profilo della libertà prescrittiva del medico e la violazione dell'art. 41 Cost. sotto il profilo dei principi generali in materia di concorrenza, poiché la previsione di un protocollo d'uso che assegnava preferenza ad un medicinale rispetto ad un altro costituirebbe, di per sé, violazione di tali due principi di natura costituzionale;

d) la violazione del Regolamento CE n. 726/2004 (art. 1), la violazione dell'art. 6 della l. 833/1978, la violazione dell'art. 117 Cost., l'incompetenza della Regione ad estendere le indicazioni di medicinali approvati con procedura comunitaria, in quanto l'estensione delle indicazioni di un medicinale in assenza di una valida alternativa terapeutica, in base alle l. 648/1996, costituirebbe nella sostanza una modifica del regime di autorizzazione all'immissione in commercio;

e) la violazione dell'art. 1, comma 796, lett. z), della l. 296/2006, per l'indebito utilizzo dell'uso *off-label* del farmaco in mancanza di qualsiasi controllo ispettivo e repressivo;

f) la violazione del d. lgs. 219/2006 (c.d. "Codice del farmaco") e di tutte le direttive europee di cui la norma nazionale costituisce attuazione, l'eccesso di potere per sviamento, il difetto di istruttoria e il travisamento dei presupposti, la contraddittorietà manifesta, per avere la delibera regionale autorizzato l'impiego di *Avastin* senza il corredo delle necessarie sperimentazioni farmacotossicologiche e cliniche che ne dimostrino, con sufficiente evidenza, sicurezza ed efficacia;

g) altri profili di eccesso di potere (contraddittorietà manifesta, travisamento dei presupposti, difetto di istruttoria sotto il profilo della valutazione dello studio "CATT");

h) altri profili di eccesso di potere (contraddittorietà manifesta, travisamento dei presupposti, difetto di istruttoria sotto il profilo economico).

4. La società ricorrente impugnava poi, con successivi motivi aggiunti, anche ulteriori atti sopravvenuti ed articolava nuove censure.

5. Nel giudizio di primo grado si costituiva la Regione Veneto, sostenendo la legittimità della delibera adottata e resistendo al ricorso, ed interveniva, in opposizione al ricorso proposto da Novartis Farma s.p.a., anche la S.O.I. – A.M.O.I. Società Oftalmologica Italiana – Associazione Medici Oculisti Italiani.

6. Il T.A.R. Veneto, dopo aver sospeso i provvedimenti impugnati, all'esito del giudizio, con la sentenza n. 1147 del 9.10.2013, qui impugnata, ha accolto il ricorso di Novartis Farma s.p.a. per l'assorbente ragione che la competenza a determinare la rimborsabilità dei farmaci spetta sulla base della legislazione vigente, a livello nazionale, solo all'A.I.F.A., che nel caso di specie aveva escluso dalla lista di cui alla l. 648/1996 l'*Avastin* per la sua ritenuta maggior pericolosità, nell'utilizzo intravitreale, rispetto al *Lucentis*.

7. Osservava il primo giudice, peraltro, che la Regione Veneto non aveva impugnato i provvedimenti con i quali l'A.I.F.A. aveva escluso l'*Avastin* dalla lista di cui alla l. 648/1996, provvedimenti rimasti inoppugnati e costituenti un ostacolo insuperabile al riconoscimento, illegittimamente effettuato dalla Regione, della loro rimborsabilità.

8. Avverso tale sentenza ha proposto appello la Regione Veneto, denunciandone l'erroneità, e ne ha chiesto, previa sospensione, la riforma.

8.1. L'appellante ha proposto quattro motivi di censura.

a) la mancata applicazione del diritto europeo in materia di intese restrittive della concorrenza e la conseguente mancata disapplicazione dei provvedimenti normativi ed amministrativi per violazione dello stesso diritto europeo;

b) la mancata valutazione degli effetti dell'inadempimento all'ordine istruttorio disposto dal T.A.R. Veneto, che aveva richiesto all'Autorità

europea di vigilanza di trasmettere una dettagliata relazione sul punto;

c) l'erroneità della sentenza per mancata lettura, comunitariamente e costituzionalmente orientata (artt. 2, 3, 97 e 119 Cost.) degli artt. 1, comma 4, del d.l. 536/1996, convertito in l. 468/1996, e del d. lgs. 219/2006 o, in subordine, la mancata proposizione della questione di legittimità costituzionale di tali disposizioni, peraltro già sollevata in analoga controversia, avente ad oggetto analoga delibera della Regione Emilia-Romagna, da parte del T.A.R. Emilia-Romagna;

d) l'erroneità della sentenza gravata per omessa dichiarazione di inammissibilità del ricorso introduttivo per mancata notifica ad almeno uno dei controinteressati, quale ad esempio, appunto, la testé citata Regione Emilia-Romagna.

9. Si sono costituite Novartis Farma s.p.a., chiedendo la reiezione del gravame, e la predetta S.O.I. – A.M.O.I., aderendo al proposto gravame regionale.

10. È stata dapprima fissata la camera di consiglio del 6.2.2014 per l'esame dell'istanza incidentale di sospensione.

11. All'esito di tale camera, con una prima ordinanza n. 669 del 6.2.2014, la Sezione, pur respingendo, allo stato, l'istanza cautelare di sospensione, ha ritenuto di dover richiedere all'A.I.F.A. una dettagliata relazione circa la maggior pericolosità di *Avastin* rispetto al *Lucentis* per la cura della maculopatia degenerativa senile.

12. A.I.F.A. depositava il 15.4.2014, in ottemperanza a quanto richiesto da questo Consiglio, la propria relazione nella quale si segnalava, peraltro, la necessità di ulteriori studi per stabilire la sicurezza a lungo termine e l'efficacia sia di *Avastin* sia di *Lucentis* nel trattamento della degenerazione maculare senile (AMD).

13. Nella seduta del 15.4.2014, intanto, il Consiglio superiore di Sanità, su

richiesta del Ministero della Salute, esprimeva il parere secondo cui i dati attualmente valutabili dalla comunità scientifica evidenziavano che i medicinali *Lucentis* (*ranibizumab*) e *Avastin* (*bevacizumab*), pur nella diversità strutturale e farmacologica delle molecole, non presentano differenze statisticamente significative dal punto di vista dell'efficacia e della sicurezza nella terapia della degenerazione maculare senile.

14. Il Consiglio Superiore della Sanità riteneva, pertanto, che sussistessero le condizioni per l'applicazione, da parte di A.I.F.A., delle procedure di cui all'art. 3 del d.l. 20.3.2014, n. 36, di cui tra breve si accennerà, al fine di consentire, il più presto possibile, l'impiego di *Avastin* per il trattamento della degenerazione maculare senile e indicava, allo scopo di garantire la sterilità, il confezionamento in monodose del suddetto medicinale da parte di farmacie ospedaliere in possesso dei necessari requisiti, che ne assicurino la distribuzione, in attesa dell'auspicabile registrazione del farmaco per l'indicazione in esame.

15. Sopraggiungeva anche e frattanto, nelle more del presente giudizio, anche il provvedimento sanzionatorio n. 24823 del 27.2.2014, emesso dall'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato – d'ora in poi, per brevità, AGCM – nei confronti di Roche s.p.a. e di Novartis Farma s.p.a., poiché contestava ad entrambe di aver concluso un'intesa anticoncorrenziale, in violazione dell'art. 101, lett. c), TFUE, volta ad ottenere una artata differenziazione dei farmaci *Avastin* e *Lucentis* per il contrasto all'uso *off-label* del primo in ambito oftalmico.

16. In seguito alla riproposizione di nuova istanza cautelare di sospensione, proposta dalla Regione Veneto ai sensi dell'art. 58 c.p.a., il Collegio – esaminata la relazione depositata da A.I.F.A., dalla quale non sembrava emergere una maggior pericolosità del *bevacizumab* rispetto al *ranibizumab*, tenuto conto di quanto emergeva dal motivato provvedimento

sanzionatorio di AGCM, pur oggetto di impugnazione avanti al T.A.R. Lazio, e nell'attesa che la Corte costituzionale si pronunciasse sulle questioni sollevate in analogo e parallelo giudizio dal T.A.R. Emilia Romagna – con ordinanza cautelare n. 2021 del 15.5.2014 sospendeva l'esecutività della sentenza impugnata, ferme restando, nelle more del presente giudizio, tutte le cautele previste nell'impugnata delibera regionale per l'utilizzo intravitale del farmaco in questione e previo necessario consenso informato del paziente su tale utilizzo concorrente con altre alternative terapeutiche.

17. Nel frattempo l'art. 3, comma 2, del d.l. 20.3.2014, n. 36, convertito in l. 79 del 16.5.2014, pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale del 20.5.2014, ha introdotto nell'art. 1 del d.l. 536/1996, convertito in l. 648/1996, il comma 4-bis, il quale prevede che *“anche se sussista altra alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati, previa valutazione dell'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA), sono inseriti nell'elenco di cui al comma 4, con conseguente erogazione a carico del Servizio sanitario nazionale, i medicinali che possono essere utilizzati per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza”* e che *“in tal caso l'AIFA attiva idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti e assume tempestivamente le necessarie determinazioni”*.

18. Nelle more del presente giudizio, come risulta dal deposito di documenti effettuato ai sensi dell'art. 54 c.p.a. da Novartis Farma s.p.a., la Regione Veneto ha adottato delle nuove linee di indirizzo nella modalità di prescrizione dei farmaci per usi *off-label*, chiarendo, nell'allegato A alla Delibera della Giunta Regionale n. 685 del 13.5.2014, pubblicata sul Bollettino Ufficiale della Regione Veneto n° 56 del 3.6.2014, che *“solo successivamente alla pubblicazione dello specifico provvedimento adottato da A.I.F.A. di*

*inclusione del medicinale in uno degli elenchi, della legge in oggetto, il farmaco potrà essere prescritto dal medico ed erogato da parte della farmacia ospedaliera dal centro proscrittore o dall'Azienda ULSS di residenza del paziente a carico del SSN”.*

19. Con tale nuova determinazione, peraltro, la Regione Veneto ha espressamente revocato le proprie deliberazioni n. 449 del 27.2.2004 “*Impiego di medicinali, nell’ambito del Servizio Sanitario Nazionale, per indicazioni diverse da quelle autorizzate in Scheda Tecnica Ministeriale; definizione delle modalità applicative a livello regionale della normativa vigente*” e n. 4284 del 29.12.2004, recante “*Disposizioni in merito all’uso terapeutico di medicinali sottoposti a sperimentazione clinica nella Regione Veneto*”.

20. Occorre rilevare infine che la Corte costituzionale, con la recente sentenza n. 151 del 29.5.2014, dichiarando l’inammissibilità della questione sollevata dal T.A.R. Emilia-Romagna, ha stabilito, come meglio si dirà in seguito, che il criterio della “*valida alternativa*” presuppone “*la comparazione da parte dell’Agenzia dei farmaci “equivalenti” sotto il profilo sia medico-scientifico, sia economico, atteso che un farmaco alternativo da un punto di vista medico-scientifico potrebbe non essere una “valida alternativa terapeutica” quando non garantisca – dal punto di vista economico-finanziario – una sua efficiente utilizzazione a carico del S.S.N. in termini di rapporto numerico tra dosi acquistabili del farmaco e pazienti curabili, così realizzando condizioni economicamente non accettabili e discriminatorie tali da limitare l’accesso alle cure e, dunque, ledere la tutela del diritto alla salute costituzionalmente garantita.*

21. Il giudizio *a quo*, come il giudice delle leggi non ha puntualmente mancato di rilevare, riguardava una deliberazione regionale con la quale la Regione Emilia-Romagna, analogamente a quanto ha fatto nel presente giudizio la Regione Veneto, ha esercitato un potere decisionale che non le competeva, perché, con riferimento alla Regione Emilia-Romagna, la medesima Corte aveva dichiarato costituzionalmente illegittima, con

sentenza n. 8/2011, la disposizione regionale che tale potere fondava.

22. Tale potere decisionale, ha chiarito in modo assai deciso e significativo la Corte, compete all'A.I.F.A. che, nel caso di specie e, cioè, proprio con riferimento all'inserimento dell'*Avastin* nella lista di cui alla l. 648/1996 per l'utilizzo *off-label* del farmaco, avrebbe dovuto da tempo esercitarlo secondo le descritte modalità.

23. Il successivo 27.6.2004, infatti, l'A.I.F.A. ha disposto l'inserimento dell'*Avastin* nell'elenco di cui alla l. 648/1996 per la cura della degenerazione maculare legata all'età.

24. Novartis Farma s.p.a. proponeva intanto alla luce dei nuovi elementi sopravvenuti, ai sensi dell'art. 58 c.p.a., istanza di revoca della misura cautelare concessa dal Collegio con ordinanza n. 6021 del 15.5.2014.

25. Nella pubblica udienza del 17.7.2014 il Collegio, sentiti i procuratori delle parti, ha trattenuto la causa in decisione.

26. È necessario, per la comprensione e per la risoluzione della complessa vicenda, premettere alcune fondamentali nozioni in ordine al complesso quadro normativo che la regola la materia trattata.

27. Il contesto normativo concernente la disciplina dei prodotti farmaceutici destinati ad uso umano, con specifico riferimento al diritto dell'Unione Europea, è rappresentato dalla direttiva 2001/83/CE, che in Italia ha trovato attuazione con il d. lgs. 219/2006 (c.d. "Codice del farmaco"), e dal regolamento n. 726/2004/CE.

28. Un prodotto farmaceutico può essere immesso nel mercato solo al termine di un lungo *iter* scientifico-amministrativo, composto da varie fasi di studio e sperimentazione, previo ottenimento di un'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) da parte di apposite Autorità (c.d. Agenzie del Farmaco).

29. Nell'ambito dell'Unione Europea sussiste una ripartizione di

competenze tra l'*European Medicines Agency* (d'ora in poi, per brevità, E.M.A.) e le autorità nazionali dei singoli Stati.

30. Il regolamento n. 726/2004/CE prevede che l'E.M.A. abbia competenza esclusiva sulla procedura centralizzata per l'ottenimento dell'AIC a livello europeo.

31. Tale procedura è prevista esclusivamente per una determinata serie di farmaci, tra cui quelli biotecnologici, e consiste in una valutazione della documentazione, presentata da parte dell'impresa richiedente (*Marketing Authorization Holder*, MAH), che viene effettuata da un apposito comitato scientifico (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) e trasmessa alla Commissione UE, che adotta una decisione con la quale conferisce un'AIC valida per tutto il territorio UE.

32. All'E.M.A., sulla base di valutazioni effettuate dal CHMP, spettano eventuali interventi di revisione dell'AIC di un farmaco autorizzato con procedura centralizzata, interventi che possono dipendere dall'emergere di variazioni nel profilo rischio/beneficio o da apposite richieste del MAH.

33. Quando non è prevista la procedura centralizzata, il rilascio dell'A.I.C. di un farmaco è affidato alla competenza delle singole agenzie del farmaco nazionali, ciascuna nell'ambito del proprio territorio.

34. Con riguardo all'Italia, in particolare, ente di riferimento è l'Agenzia Italiana del Farmaco (A.I.F.A.), ente di diritto pubblico dotato di personalità giuridica, istituito dal d.l. 269/2003, convertito in l. 326/2003, e costituente tipica espressione di autorità amministrativa indipendente.

35. Contestualmente al rilascio dell'AIC, sia essa centralizzata a livello europeo o nazionale, l'agenzia del farmaco competente approva un documento relativo alle indicazioni terapeutiche, vie e modalità di somministrazione del farmaco: tale documento, denominato Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP, traduzione italiana di *Summary of*

*Product Characteristics*, SmPC, compreso nel documento informativo generale predisposto da E.M.A. per ogni farmaco e denominato *European Public Assessment Report*, EPAR), rappresenta l'atto d'indirizzo fondamentale per l'utilizzo *standard* del prodotto da parte dei medici e delle strutture sanitarie: tale utilizzo viene definito "secondo etichetta/registrazione" ovvero "*on-label*".

36. Le agenzie del farmaco e, in Italia, l'A.I.F.A. controllano la sicurezza dei prodotti dopo la loro commercializzazione.

37. Tale attività, nota come farmacovigilanza, corrisponde ai programmi di sorveglianza dei farmaci in commercio volti a monitorare i rischi dei prodotti per la salute dei pazienti o la salute pubblica: ciò avviene attraverso la raccolta, in apposite banche dati, di tutte le segnalazioni relative ad effetti collaterali negativi/seri eventi avversi di un farmaco (*Adverse Drug Reactions/Serious Adverse Events*) osservati nell'attività medica o in nuove ricerche.

38. Le agenzie nazionali provvedono al mantenimento dei *database* relativi al territorio del proprio Stato, mentre a livello sovranazionale operano alcuni *database* di riferimento generale e, in particolare, quelli curati da E.M.A., dall'*U.S. Food and Drug Administration* (F.D.A) negli Stati Uniti d'America e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization*, WHO).

39. La normativa europea vigente (e, in particolare, gli artt. 101 e ss. della direttiva n. 2001/83/CE e gli artt. 16 e ss. del regolamento n. 726/2004/CE) prevede che la responsabilità per la farmacovigilanza grava sull'E.M.A. e sulle Autorità dei singoli Stati membri, in generale, nonché sul MAH del farmaco.

40. Quando il numero di eventi avversi registrati raggiunge un livello significativo, viene adottata e fatta circolare, a cura del MAH, una

comunicazione relativa alla sicurezza del prodotto, destinata ai professionisti medici (*Dear HealthCare Professional*, DHCP, a volte indicata come *Dear Doctor Letter*, DDL): l'invio e il contenuto di una DHCP devono essere concordati da parte del MAH con l'E.M.A., mentre la circolazione nei diversi Stati membri deve essere ulteriormente autorizzata dalle singole Agenzie nazionali.

41. Le Agenzie Nazionali, quali l'A.I.F.A., hanno competenza esclusiva, come meglio si vedrà, per la determinazione dei farmaci validi nei rispettivi Stati membri e per l'eventuale previsione di una copertura dei conseguenti costi da parte del Servizio Sanitario Nazionale.

42. L'osservanza del RCP di un farmaco, sotto il profilo delle indicazioni terapeutiche e/o delle modalità di somministrazione, è alla base dell'uso *on-label*, come si è detto, ovvero secondo etichetta.

43. Nondimeno, quando un medico lo ritenga utile per la salute del paziente, in base al fondamentale principio della libertà di giudizio e di indipendenza della scelta terapeutica, proprio della sua professione, egli può decidere di impiegare un farmaco anche al di fuori delle indicazioni riportate nel RCP.

44. Tale uso, comunemente denominato fuori etichetta/registrazione ovvero "*off-label*", può attenersi all'impiego del farmaco secondo una diversa indicazione terapeutica, un diverso dosaggio o un diverso gruppo di pazienti rispetto a quelli per i quali detto farmaco ha ottenuto l'AIC e riportati in RCP.

45. La pratica dell'*off-label* risulta molto diffusa, soprattutto in determinati settori terapeutici: il supporto, da parte di evidenze clinico-scientifiche per gli utilizzi *off-label* di farmaci, varia a seconda dei casi, ma nonostante la sua ampiezza il fenomeno è ancor privo, a livello internazionale, di riferimenti comuni sotto il profilo regolamentare.

46. Per quanto riguarda l'Italia, in estrema sintesi, la materia è regolata dall'art. 1, comma 4, del d.l. 536/1996, convertito in l. 648/1996, il quale prevede che “*qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, a partire dal 1° gennaio 1997, i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, inseriti in un apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione unica del farmaco conformemente alle procedure ed ai criteri adottati dalla stessa*”.

46.1. Dal 1997, dunque, il Servizio Sanitario Nazionale può erogare a proprie spese farmaci utilizzati *off-label*, purché ricompresi nella lista di cui alla l. 648/1996 in seguito ad una specifica decisione dell'A.I.F.A.

47. La vicenda qui esaminata interessa la rimborsabilità, da parte del Servizio sanitario nazionale, di alcuni farmaci biotecnologici impiegati nella cura delle patologie oculari.

Si tratta, più in particolare, di due prodotti, *Lucentis*, commercializzato da Novartis Farma s.p.a., e *Avastin*, commercializzato da Roche s.p.a., e, impiegati nel trattamento di una serie di patologie oculari molto diffuse nella popolazione – maculopatie essudative e glaucoma neovascolare – determinate, nel loro complesso, da disordini vascolari e, specificamente, dalla proliferazione di nuovi vasi sanguigni mediante un processo biologico che prende il nome, di angiogenesi.

48. Le maculopatie essudative sono un gruppo di affezioni della vista che colpiscono l'area centrale della retina deputata alla visione distinta, denominata macula.

49. Tra tali patologie, numerose e complesse, rileva, per quanto più strettamente riguarda il presente giudizio, la degenerazione maculare senile di tipo umido (*we-Age related Macular Degeneration*, d'ora in poi, per brevità,

anche AMD).

50. Il principale fattore di rischio di tale maculopatia è rappresentato dall'età avanzata, poiché secondo studi recenti almeno il 60% degli individui al di sopra dei sessant'anni soffre di forme più o meno gravi di AMD, con conseguente ipovisione, e di questi almeno il 4% è affetto da una forma talmente grave ed avanzata da correre il rischio della cecità.

51. L'AMD è la prima causa di cecità nei Paesi industrializzati e la terza a livello mondiale, con una distribuzione omogenea sia per profili demografici che territoriali nei Paesi industrializzati.

52. È stimato che nel mondo almeno trenta milioni di persone soffrano di AMD, mentre in Italia si stima che circa un milione di persone sia affetto da AMD, di cui 300.000 nella forma più grave.

53. L'ulteriore patologia per la quale risultano impiegati i farmaci *Avastin* e *Lucentis* è il glaucoma neovascolare e, cioè, un danno cronico e progressivo del nervo ottico, di norma insorgente nei malati di diabete. Nelle forme iniziali e meno gravi della malattia la pressione oculare viene mantenuta sotto controllo a mezzo di applicazioni farmacologiche non invasive (colliri), ma col peggiorare delle condizioni può rendersi necessario il ricorso a interventi quali quelli in seguito indicati.

54. I farmaci in questione sono prodotti biotecnologici, il cui principio attivo, cioè, corrisponde a sostanze prodotte o estratte da un sistema biologico, e il loro meccanismo d'azione consiste nell'intervento interdittivo su un gruppo di proteine operanti come fattori della crescita nei vasi sanguigni (*Vascular-Endothelial Growth Factor*, "VEGF") che, oltre a ricorrere all'interno dell'occhio, sono anche alla base di fenomeni patologici quali la formazione di tumori e lo sviluppo di metastasi.

55. A differenza di quanto avviene per le terapie anti-VEGF, sin qui sviluppate per la cura dei tumori, i cui benefici risultano essere transitori,

nelle applicazioni alle patologie oftalmiche sin qui descritte i farmaci anti-VEGF hanno dimostrato di riuscire a bloccare e, in alcuni casi, addirittura a fare regredire la perdita della vista.

56. Tali trattamenti sono somministrati mediante iniezione nell'occhio (c.d. intravitreale) in modalità prevalentemente ambulatoriale e per un numero variabile di volte.

*Avastin* è il nome commerciale del principio attivo *bevacizumab*, un anticorpo monoclonale indicato come Mab A.4.6.1. e dotato di elevata attività anti-angiogenica rispetto al VEGF-A.

57. Esso è stato sviluppato da Genentech a partire dal 1996 con una serie di *test* preclinici e clinici dedicati esclusivamente a verificarne l'efficacia nella cura di patologie tumorali particolarmente gravi e ha rappresentato il primo farmaco anti-VEGF disponibile in commercio.

58. È risultato, sulla base dei *test* di fase 3 svolti da Genentech, che *Avastin* ottenga un prolungamento della vita dei pazienti ed è stato quindi approvato da FDA e da EMA, rispettivamente nel febbraio del 2004 e nel gennaio del 2005, per l'impiego *on-label* nel trattamento del tumore metastatico del colon-retto, al quale hanno fatto seguito ulteriori indicazioni terapeutiche relative al trattamento di tumori metastatici diversi.

59. Sotto il profilo distributivo-commerciale *Avastin* si presenta in forma di concentrato per soluzione per infusione, da diluirsi prima dell'assunzione endovenosa nelle applicazioni *on-label* a pazienti oncologici e viene venduto – da Genentech negli Stati Uniti e da Roche nel resto del mondo – in flaconcini da 4 o 16 ml.

60. In ambito oftalmico l'uso di *Avastin* avviene in maniera *off-label*: ciò dipende dal fatto che il farmaco è stato registrato esclusivamente per usi antitumorali e, nonostante le aspettative generate sin dalle sue prime applicazioni per il trattamento della AMD, né Genentech né Roche s.p.a.

hanno mai provveduto a richiedere alle autorità competenti la registrazione di indicazioni terapeutiche in tal senso.

61. Per quanto riguarda l'applicazione *off-label* di *Avastin* in ambito oftalmico, esso viene riconfezionato con l'estrazione del prodotto dai flaconcini originali e il suo frazionamento in siringhe monouso da 0,1 ml ciascuna.

62. Il riconfezionamento deve avvenire con procedure atte a garantire la sterilità al fine di evitare rischi di infezioni batteriche ed è realizzato da laboratori dotati di apposite attrezzature.

63. Tale riconfezionamento ha un effetto significativo sui costi delle cure oftalmiche *off-label* a base di *Avastin*.

64. Per quanto riguarda l'Italia, infatti, *Avastin* è stato registrato in classe H nell'ottobre 2005 con i prezzi (*ex factory*, IVA esclusa) di € 321,85 per la confezione da 4 ml e di € 1.289,00 per quella da 16 ml, a partire dal luglio del 2008 scesi rispettivamente ad € 305,76 e ad € 1.224,55.

65. Sulla base di tali importi, si è stimato da parte dell'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato nel provvedimento sanzionatorio n. 24823 del 27.2.2014 (§ 56), che il frazionamento del farmaco porta ad un costo attuale, per singola iniezione intravitreale di *Avastin*, corrispondente ad € 81,64 nel rispetto dei criteri di sicurezza e addirittura di € 15,29 in mancanza di tali criteri.

66. Si tratta, come ha rilevato l'Autorità in detto provvedimento, di importi sensibilmente inferiori ai prezzi del *Lucentis* e, cioè, l'altro farmaco anti-VEGF impiegato nel trattamento di varie patologie oftalmiche.

67. Il Consiglio Superiore della Sanità, nel parere reso all'unanimità il 15.5.2014, ha sottolineato anch'esso la circostanza, certo di non scarso rilievo, che *Avastin* ha un prezzo per confezione pari ad € 82,00, mentre il *Lucentis* ha un costo per confezione pari ad € 902,00 e, cioè, undici volte

superiore a quello di *Avastin*.

*Lucentis* è il nome commerciale del principio attivo *ranibizumab*, un frammento di anticorpo monoclonale, indicato come RhuFabV2, derivato dal *bevacizumab*: il suo principio attivo, come nel caso dell'*Avastin*, interviene con una specifica attività anti-angiogenica rispetto al VEGF-A.

68. Tali molecole – al pari del *pegaptanib* contenuto nel *Macugen* – hanno in comune, come si è già accennato, il meccanismo d'azione, poiché riconoscono lo stesso bersaglio molecolare e, cioè, le isoforme biologicamente attive del fattore di crescita delle cellule endoteliali vascolari, il già menzionato VEGF, di tipo A (VEGF-A).

69. Esse si legano a tali isoforme, prevenendo così il legame del VEGF-A ai suoi recettori VEGFR-1 e VEGFR-2.

70. Poiché il legame tra il VEGF-A e i suoi recettori porta ad una proliferazione delle cellule endoteliali con neovascolarizzazione e ad un aumento delle permeabilità vasale, come ha rilevato il Consiglio Superiore della Sanità nel menzionato parere, il blocco dell'attività biologica di tale fattore di crescita fa regredire la progressione della forma neovascolare sia nella degenerazione maculare sia nei tumori.

71. L'AIC di *Lucentis* è stata ottenuta da FDA ed EMA, rispettivamente nel giugno del 2006 e nel gennaio del 2007, per la cura dell'AMD, pochi mesi dopo la diffusione dell'uso *off-label* di *Avastin*.

72. Come emerge dalla relazione depositata il 15.4.2014 da A.I.F.A. nel presente grado di giudizio, in ottemperanza dell'ordinanza di questo Consiglio n. 669 del 6.2.2014, vi sono differenze sia di tipo strutturale che farmacologico tra le molecole di *bevacizumab* e di *ranibizumab*.

73. *Bevacizumab* è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto in cellule ovariche di criceto cinese e *ranibizumab* è, invece, costituito unicamente dal frammento *Fab* dell'anticorpo monoclonale umanizzato prodotto in cellule

di *Escherichia coli*.

73.1. Essi sono pertanto due anticorpi monoclonali che differiscono per l'assenza/presenza del frammento Fc e, pur condividendo lo stesso bersaglio, si legano ad esso con diversa affinità, poiché *ranibizumab* è caratterizzato da una maggiore affinità nei confronti del VEGF-A rispetto al *bevacizumab*.

74. Inoltre il *ranibizumab* presenta un'emivita media di eliminazione dal vitreo di 9 giorni, mentre quella di *bevacizumab* è leggermente inferiore (6-7 giorni), senza dire che l'emivita sistemica di eliminazione del *ranibizumab* è pari a 2 ore, mentre per *bevacizumab* è di 18 giorni.

75. Un'altra differenza, ben evidenziata dal Consiglio Superiore della Sanità, riguarda il confezionamento dei due farmaci: *ranibizumab* è costituito da una formulazione iniettiva (2,3 mg in 0,23 ml di soluzione per flacone) ad uso intravitreale utilizzabile una sola volta al dosaggio di 0,5 mg (corrispondente ad un volume iniettato di 0,05 ml) al mese, mentre *bevacizumab* è commercializzato, invece, come flacone contenente 4 ml di soluzione di farmaco (25 mg/ml concentrato; 100 mg in 4 ml di soluzione per flacone) alla dose di 1,25 mg e ciò permette più somministrazioni di *bevacizumab* dallo stesso flacone, sicché le modalità di somministrazione intravitreale, in assenza di adeguate cautele, potrebbe essere soggetta a più rischi di contaminazione in ragione del maggior ripetuto impiego.

76. L'inserimento di *Avastin* nella lista di cui alla l. 648/1996 per l'utilizzo *off-label* era stato effettuato da A.I.F.A. con una determinazione del 23.5.2007 relativamente al trattamento delle maculopatie essudative, compresa l'AMD, e del glaucoma neovascolare.

77. A seguito della sopravvenuta disponibilità anche in Italia, alla fine del 2008, dei farmaci *Lucentis* e *Macugen* per il trattamento della AMD, essendo venuto meno il requisito dell'assenza di una valida alternativa terapeutica

previsto dall'art. 1, comma 4, della l. 648/1996 per la presenza sul mercato di detti farmaci, il 4.3.2009 A.I.F.A. adottava una nuova determinazione con la quale confermava il mantenimento di *Avastin* nella lista di cui alla l. 648/1996, limitatamente al trattamento specifico delle maculopatie essudative non correlate all'età (ovvero DME, RVO e MMD) e, quanto a quelle correlate all'età e per il principio di continuità terapeutica, solo a quelle per le quali fosse già stato avviato il trattamento con *Avastin*, oltre che per la cura del glaucoma neovascolare.

78. Dopo la sentenza del T.A.R. Lazio, 27.5.2010, n. 13777, che accogliendo il ricorso proposto da Pfizer Italia s.p.a., produttrice di *Macugen*, annullava la determina del 4.3.2009, A.I.F.A. adottava nel novembre 2010 una nuova determina con la quale l'uso *off-label* di *Avastin* veniva mantenuto nella lista *ex lege* 648/1996 limitatamente al trattamento delle maculopatie essudative non correlate all'età (DME, RVO, MMD) e del glaucoma neovascolare, mentre per i soggetti affetti da AMD e già trattati con *Avastin* veniva stabilito il passaggio a cure a base di *Lucentis* o *Macugen*.

79. Infine, a seguito dell'attribuzione della classe di rimborso H ad un farmaco non anti-angiogenico (*Ozurdex*) sviluppato per la cura di una categoria di maculopatie, l'edema maculare da occlusione venosa retinica (*Retinal Vein Occlusion*, RVO), nell'aprile del 2012 la società produttrice, Allergan s.p.a., otteneva dal T.A.R. Lazio, con ordinanza del 18.4.2012, n. 1383, l'esclusione di *Avastin* dalla lista *ex lege* 648/1996 anche per la cura di tale patologia.

80. Nella relazione depositata il 15.4.2014 A.I.F.A. ha chiarito che, mentre essa si apprestava ad apportare le ulteriori modifiche alle lista conformemente a quanto stabilito dal giudice amministrativo, l'E.M.A. modificava il profilo beneficio/rischio di *Avastin* proprio con riguardo l'uso *off-label* intravitreale e correggeva il paragrafo 4.4. del Riassunto delle

Caratteristiche del Prodotto (RCP) mediante la decisione EMA/H/C/00582-II/0044.

81. La modifica introdotta da E.M.A. poneva in evidenza le segnalazioni di gravi reazioni avverse di tipo sistemico quali emorragie non oculari ed eventi tromboembolici arteriosi in seguito ad iniezione intravitreale di inibitori di VEGF.

81.1. L'A.I.F.A., dopo la seduta della Commissione tecnico-scientifica del 26-27.9.2012, adottava quindi la determinazione del 18.10.2012, pubblicata in G.U. n. 252 del 27.10.2012, con la quale eliminava completamente *Avastin* dalla lista della l. 648/1996, richiamando a tal fine le modifiche e integrazioni del RCP del farmaco, introdotte il 30.8.2012 da E.M.A.

82. Nonostante le successive deliberazioni dell'A.I.F.A., che hanno progressivamente limitato l'utilizzo *off-label* di *Avastin* sino ad eliminarlo del tutto dalla lista di cui alla l. 648/1996, alcune Regioni – tra le quali l'Emilia-Romagna e appunto, nel caso di specie, il Veneto – hanno adottato una serie di provvedimenti volti a mantenere l'utilizzo di *Avastin* per la cura dell'AMD (maculopatia degenerativa correlata all'età) da parte dei rispettivi Servizi sanitari regionali, facendo leva sulla considerazione che i maggiori costi, derivanti dall'impiego del solo *Lucentis*, avrebbero comportato l'impossibilità materiale di fornire le cure.

83. Più in particolare la Giunta Regionale dell'Emilia Romagna, a seguito della delibera dell'A.I.F.A. del 4.3.2009, nell'ottobre del 2009 adottava una propria delibera, avente per oggetto il mantenimento, all'interno del proprio Servizio Sanitario Regionale, dell'utilizzo *off-label* di *Avastin* per la cura dell'AMD in generale.

84. Alla delibera faceva seguito un apposito intervento normativo della Regione (art. 35 della L.R. 22 dicembre 2009, n. 24), ma la Corte costituzionale, in seguito a conflitto di attribuzione sollevato dallo Stato, ha

dichiarato la illegittimità costituzionale della disposizione regionale, che dava una copertura normativa all'intervento della Giunta in questa materia, con la sentenza n. 8 del 12.1.2011.

85. La delibera regionale veniva impugnata da Novartis Farma s.p.a. avanti al T.A.R. Emilia Romagna che, con ordinanza n. 378 del 30.5.2012, ha sollevato questione di costituzionalità della normativa statale in materia per ritenuto contrasto dell'art. 1, comma 4, del d.l. 536/1996, convertito in l. 648/1996, e dell'art. 8 del d. lgs. 219/2006 con gli artt. 2, 3, 97 e 119 Cost., assumendo che *“a causa di quanto dispongono (o, meglio, non dispongono) le norme sospettate di illegittimità costituzionale, la Regione non può [...]correttamente ed efficacemente esercitare il necessario, dovuto controllo sulla sua spesa sanitaria, essendo costretta a sopportare l'alto prezzo dell'unico farmaco autorizzato per la cura di una determinata patologia che è in concreto a carico del Servizio Sanitario Regionale, senza avere alcuna possibilità di attivarsi essa stessa – stante l'interessata inerzia della impresa produttrice – per richiedere l'autorizzazione di altro farmaco, già utilizzato “off-label”, ma avente, tuttavia, riconosciuta e provata pari efficacia rispetto al farmaco ufficiale ed un costo [...]considerevolmente inferiore”*.

86. Sulla questione, come già accennato, si è di recente pronunciata la Corte costituzionale, con sentenza n. 151 del 29.5.2014, dichiarandola, per le ragioni che meglio si vedranno in seguito, inammissibile.

87. Anche la Regione Veneto, per parte sua, ha adottato la delibera n. 2352/2011, di cui si è detto, che è stata dapprima sospesa dal T.A.R. Veneto, in sede cautelare, e infine annullata con la sentenza qui impugnata.

88. Si è già accennato che, nelle more del presente giudizio, sono sopravvenute importanti circostanze, sia a livello provvedimento che a livello normativo, di cui occorre dare qui brevemente conto.

89. L'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato, come si è detto, provvedimento n. 24823 del 27.2.2014 ha sanzionato, ai sensi dell'art. 101

TFUE, l'intesa restrittiva della concorrenza, che Novartis Farma s.p.a. e Roche s.p.a., avrebbero raggiunto nel perseguimento di una “*strategia di artata “differenziazione” dei farmaci Avastin e Lucentis per il contrasto all’uso off-label del primo in ambito oftalmico*” (§ 193, p. 77, del citato provvedimento).

90. Secondo AGCM tale intesa avrebbe avuto l'obiettivo, attraverso la diffusione di sistematiche informazioni scientifiche, veicolate dalla pubblicazione di articoli in riviste specializzate, revisioni di studi comparativi, convegni, nonché attraverso la stessa modifica del RCP richiesta da Roche s.p.a. ad E.M.A. con l'indicazione, più che enfatizzata, di eventi avversi connessi all'utilizzo *off-label* di *Avastin*, di ridurre la domanda e, quindi, le quantità vendute del prodotto meno costoso (*Avastin*) in favore del più costoso prodotto concorrente (*Lucentis*), influenzando i soggetti responsabili delle scelte terapeutiche che, se non necessariamente sensibili all'aspetto del prezzo, risulterebbero senz'altro attenti ai profili della loro responsabilità professionale (§ 195, p. 78, del provvedimento n. 24823 del 27.2.2014).

91. L'Autorità ha stimato che l'intesa avrebbe determinato un immediato rallentamento della crescita di *Avastin* con un conseguente spostamento della domanda verso il più costoso *Lucentis*, che per il Servizio Sanitario Nazionale, per il solo 2012, avrebbe comportato maggiori costi nella misura di quasi 45 milioni di euro (§ 151, pp. 58-59, e § 229, p. 90, del provvedimento n. 24823 del 27.2.2014).

92. In conclusione, ha ritenuto AGCM, l'intesa tra le due imprese, illecita per il suo oggetto, “*ha avuto concreta attuazione con una profonda alterazione dei meccanismi della domanda limitando la libertà di scelta dei consumatori attraverso il condizionamento del giudizio e della scelta terapeutica dei medici*” e, in ultima analisi, “*ciò ha reso particolarmente difficoltoso l'accesso alle cure per i malati di patologie della vista gravi e diffuse, avendo prodotto sicuri effetti sul bilancio economico del sistema*

*sanitario nel suo complesso*” (§ 238, p. 94, del provvedimento n. 24823 del 27.2.2014).

93. Il provvedimento sanzionatorio dell’Autorità è stato impugnato da Novartis Farma s.p.a. avanti al T.A.R. Lazio (doc. 13 allegato alla memoria per la camera di consiglio del 15.5.2014) ed è attualmente *sub iudice*.

94. Nelle more il legislatore, anche per effetto dello scalpore e dell’ampio dibattito suscitato nell’opinione pubblica da tale provvedimento, ha ritenuto di intervenire, come pure si è accennato, sull’art. 1 del d.l. 536/1996, convertito in l. 648/1996, e vi ha introdotto, con l’art. 3, comma 2, del d.l. 20 marzo 2014, n. 36, come sostituito dalla legge di conversione 16 maggio 2014, n. 79, il nuovo comma 4-*bis*, il quale prevede che *“anche se sussista altra alternativa terapeutica nell’ambito dei medicinali autorizzati, previa valutazione dell’Agenzia italiana del farmaco (AIFA), sono inseriti nell’elenco di cui al comma 4, con conseguente erogazione a carico del Servizio sanitario nazionale, i medicinali che possono essere utilizzati per un’indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell’ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza”*.

95. In tal caso, stabilisce ancora la nuova disposizione, *“l’A.I.F.A. attiva idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti e assume tempestivamente le necessarie determinazioni”*.

96. Anche per effetto di tale disposizione il Consiglio Superiore della Sanità, su richiesta del Ministero della Salute, ha riesaminato, nella seduta del 15.4.2014, i dati attualmente valutabili della comunità scientifica internazionale, pervenendo alla conclusione che *Lucentis* e *Avastin*, pur nella diversità strutturale e farmacologica delle molecole, non presentano differenze statisticamente significative, dal punto di vista dell’efficacia e della sicurezza nella terapia della degenerazione maculare senile e ha

ritenuto, pertanto, che sussistano le condizioni per l'applicazione, da parte di A.I.F.A., delle procedure di cui all'art. 3 del d.l. 36/2014, al fine di consentire, al più presto possibile, l'impiego dell'*Avastin* per il trattamento della degenerazione maculare senile.

97. Ciò è avvenuto con la determina del Direttore Generale dell'A.I.F.A. del 23.6.2014, pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n. 147 del 27.6.2014, la quale ha stabilito infine, dettando particolari cautele e previo consenso informato del paziente, che il medicinale *Avastin* è inserito nell'elenco istituito ai sensi dell'art. 1, commi 4 e 4-*bis*, del d.l. 536/1996, convertito in l. 648/1996, per l'indicazione terapeutica “*degenerazione maculare correlata all'età*” (AMD).

98. Occorre considerare anzitutto se, alla luce delle recenti modifiche intervenute e della determina da ultimo adottata dall'A.I.F.A., non sia venuto meno l'interesse della Regione all'appello, con conseguente improcedibilità dello stesso.

99. Ritiene il Collegio che permanga l'interesse della Regione Veneto ad ottenere una pronuncia sulla legittimità del proprio operato dall'adozione della delibera impugnata sino al recentissimo inserimento di *Avastin* nell'elenco di cui alla l. 648/1996.

100. La giurisprudenza di questo Consiglio è costante nell'affermare che “*la dichiarazione di improcedibilità del ricorso per sopravvenuto difetto di interesse presuppone che, per eventi successivi alla instaurazione del giudizio, debba essere esclusa l'utilità dell'atto impugnato, ancorché meramente strumentale o morale, ovvero che sia chiara e certa l'inutilità di una pronuncia di annullamento dell'atto impugnato*” (v., *ex plurimis*, Cons. St., sez. V, 13.1.2014, n. 70).

101. Ora non vi è dubbio che, se per il futuro, l'erogazione di *Avastin* a carico del Servizio Sanitario Nazionale, per la cura della degenerazione maculare senile, elimini alla radice ogni questione, almeno sul piano giuridico, persistendo però senz'altro – come sottolinea l'intervenuta S.O.I.

– A.M.O.I. nella memoria di replica *ex art. 73 c.p.a.* (p. 3) – tutte le difficoltà operative, sul piano medico, connesse all’impiego di *Avastin* da parte dei centri oculistici ad alta specializzazione nonché al rispetto delle Norme di Buona Preparazione (NPB) raccomandate dal Consiglio Superiore della Sanità nel suo parere per evitare il rischio di infezioni batteriche, è pur vero che resta aperta e deve quindi essere definitivamente risolta la questione se, per il passato e sino ad oggi, la Regione Veneto abbia o meno legittimamente ammesso l’*Avastin* alla temporanea erogabilità a carico del Servizio Sanitario Regionale.

102. La questione non perde di attualità, ad avviso del Collegio e contrariamente a quanto sostiene Novartis Farma s.p.a., nemmeno alla luce del fatto, pur esso sopravvenuto, che la Regione Veneto abbia adottato delle nuove linee di indirizzo nella modalità di prescrizione dei farmaci per usi *off-label*, chiarendo, nell’allegato A alla Delibera della Giunta Regionale n. 685 del 13.5.2014, pubblicata sul Bollettino Ufficiale della Regione Veneto n° 56 del 3.6.2014, che “*solo successivamente alla pubblicazione dello specifico provvedimento adottato da A.I.F.A. di inclusione del medicinale in uno degli elenchi, della legge in oggetto, il farmaco potrà essere prescritto dal medico ed erogato da parte della farmacia ospedaliera dal centro proscrittore o dall’Azienda ULSS di residenza del paziente a carico del SSN*”.

103. La Regione non ha infatti annullato la delibera della Giunta Regionale della Regione Veneto, n. 2352 del 29.12.2011, impugnata in primo grado da Novartis Farma s.p.a. e oggetto del presente giudizio, né ne ha posto nel nulla, con effetto *ex tunc*, gli effetti, sicché è evidente che le nuove linee valgono soltanto per il futuro e non certo, e comunque, per la delibera qui impugnata.

104. L’appello, tutto ciò premesso sul persistente interesse della Regione impugnante, è infondato e deve essere respinto.

105. Con il primo motivo (pp. 23-33 del ricorso) la Regione Veneto deduce l'erroneità della sentenza impugnata per la mancata applicazione del diritto europeo in materia di intese restrittive della concorrenza e per la conseguente mancata disapplicazione dei provvedimenti normativi ed amministrativi per violazione del diritto comunitario.

105.1. L'appellante ha inteso sottolineare, con l'articolazione di tale complesso motivo, la violazione, da parte di Novartis Farma s.p.a., del diritto comunitario per aver concluso con Roche s.p.a. di una intesa illecita, restrittiva della concorrenza, intesa ad evidenziare sul piano scientifico la maggiore pericolosità dell'uso intravitale di *Avastin* a scapito del *Lucentis* e, conseguentemente, a favorire l'esclusivo utilizzo di *Lucentis*, in danno di *Avastin*, per la cura della degenerazione maculare senile, intesa, come detto, sanzionata da AGCM con un provvedimento, giova ribadirlo, allo stato impugnato avanti al T.A.R. Lazio e tuttora *sub iudice*.

105.2. Invocando il principio di effettività del diritto europeo, pertanto, la Regione Veneto deduce che non sarebbe lecito né consentito a Novartis Farma s.p.a. di avvantaggiarsi della posizione raggiunta in violazione europeo per conseguire ulteriore profitto valendosi della normativa nazionale.

105.3. Spetterebbe conseguentemente al giudice nazionale non solo accertare e, se del caso, sanzionare i fenomeni distorsivi della concorrenza contrastanti con l'art. 101 TFUE, ma anche apprezzare la compatibilità, con la disciplina europea della concorrenza e al fine di preservarne l'effetto utile, di normative nazionali che tali fenomeni distorsivi impongano, agevolino o rafforzino.

105.4. Il diritto europeo, ad avviso dell'appellante, sarebbe violato anche sotto altro profilo e, in particolare, in relazione a quanto dispone la Direttiva 89/105/CEE del Consiglio del 21.12.1988, riguardante la

trasparenza delle misure che regolano la fissazione dei prezzi delle specialità medicinali per uso umano e la loro inclusione nei regimi nazionali di assicurazione malattia, normativa di riferimento, a livello europeo, sul tema di fissazione dei prezzi dei farmaci posti a carico dei servizi sanitari nazionali.

105.5. Gli atti con i quali l'A.I.F.A., a mezzo dei comunicati del 3.10.2012 e del 18.10.2012, avrebbe escluso l'*Avastin* dalla lista di cui alla l. 648/1996, ricadrebbero sotto la disciplina della citata Direttiva, poiché essi producono un duplice effetto: *a)* quello pratico di escludere il farmaco *Avastin*, fuori da ogni regola procedurale, dal novero dei farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale; *b)* quello economico di rideterminare il prezzo dei farmaci, per la cura della maculopatia degenerativa senile, in modo spropositato rispetto al costo dell'*Avastin*.

105.6. Sarebbe evidente la violazione della direttiva in questione che, essendo sufficientemente dettagliata e incondizionata, sarebbe immediatamente applicabile ad un caso come quello presente.

105.7. Accertata la diretta applicabilità della direttiva al caso di specie, pertanto, e non essendo dubitabile che l'emanazione dei comunicati dell'A.I.F.A. del 3.10.2012 e del 18.10.2012 violino apertamente tale direttiva, risulterebbe chiaro che tali atti, e la normativa sulla quale si fondano, debbano essere disapplicati.

106. La tesi dell'appellante è infondata.

106.1. La Regione Veneto trascura di considerare il dato fondamentale, costituente un ineludibile snodo logico-giuridico, che essa non ha tempestivamente impugnato gli atti con i quali l'A.I.F.A. ha deciso di escludere, al tempo, il farmaco *Avastin* dalla lista di cui alla l. 648/1996 e che, per superare l'ormai definitiva inoppugnabilità di tali atti, non giova invocare la disapplicazione provvedimento di questi atti per il loro preteso

contrasto con il diritto europeo.

106.2. Se anche tale contrasto vi fosse, come postula l'appellante, esso determinerebbe l'illegittimità di tali provvedimenti, illegittimità non diversa da quella che discende dal contrasto dell'atto amministrativo con il diritto interno, e tale illegittimità renderebbe l'atto invalidabile mediante l'ordinaria azione di annullamento da esperirsi nel termine decadenziale di sessanta giorni (art. 29 c.p.a.).

106.3. Occorre rammentare, infatti, il consolidato orientamento di questo Consiglio per il quale la violazione del diritto comunitario implica solo un vizio di legittimità, con conseguente annullabilità dell'atto amministrativo.

106.4. L'art. 21-*septies* l. 7 agosto 1990, n. 241, introdotto dalla l. 11 febbraio 2005, n. 15, ha codificato in numero chiuso le ipotesi di nullità del provvedimento amministrativo e non tra queste non rientra la violazione del diritto comunitario (Cons. St., sez. VI, 22.11.2006, n. 6831; Cons. St., sez. VI, 31.5.2008, n. 2623).

106.5. L'ipotesi della nullità è stata ritenuta dalla costante giurisprudenza configurabile nella sola ipotesi – che nella specie non sussiste – in cui il provvedimento nazionale sia stato adottato sulla base di una norma interna attributiva del potere che sia incompatibile con il diritto comunitario (Cons. St., sez. V, 10.1.2003, n. 35; Cons. St., sez. IV, 21.2.2005, n. 579; Cons. St., sez. VI, 20.5.2005, n. 2566; Cons. St., sez. V, 19.5.2009, n. 3072).

106.6. Da tanto discende, sul piano processuale, l'onere di impugnare il provvedimento, contrastante con il diritto europeo, dinanzi al giudice amministrativo entro il termine di decadenza, pena la inoppugnabilità e, sul piano sostanziale, l'obbligo, per l'Amministrazione, di dar corso all'applicazione dell'atto, salva l'autotutela (Cons. St., sez. V, 8.9.2008, n. 4263; Cons. St., sez. VI, 31.3.2011, n. 1983).

107. Ne segue che la mancata impugnazione dei suddetti atti, da parte della

Regione Veneto, li ha resi inoppugnabili, sicché essa non può contestarne la validità, nemmeno incidentalmente e al fine di ottenerne la disapplicazione, in questa sede, dove invece si controverte sulla legittimità della delibera adottata dalla Regione stessa e non di atti posti in essere dall'A.I.F.A.

108. La tesi dell'appellante non può essere seguita nemmeno nella parte in cui invoca la disapplicazione normativa della legislazione nazionale per un preteso contrasto con il diritto europeo sull'assunto che tale legislazione consentirebbe intese restrittive della concorrenza nel settore dei farmaci o violerebbe la direttiva 89/105/CEE concernente la trasparenza delle misure che regolano la fissazione dei prezzi delle specialità medicinali per uso umano.

108.1. Non vi è alcun contrasto tra la normativa nazionale, peraltro genericamente menzionata dall'appellante, in blocco e senza indicazione di specifiche disposizioni in ipotesi illegittime, e il diritto europeo, poiché ciò che nel caso di specie la Regione Veneto lamenta, pur mossa dal lodevole intento di favorire la rimborsabilità dell'*Avastin* e, con essa, una più ampia e capillare cura della maculopatia degenerativa senile senza eccessivi aggravii per la spesa pubblica rispetto all'utilizzo del ben più costoso *Lucentis*, è il cattivo esercizio del potere di farmacovigilanza da parte dell'A.I.F.A., pur indotta in errore, sul piano tecnico-discrezionale, dalle presunte e illecite intese restrittive della concorrenza concluse tra Novartis Farma s.p.a. e Roche s.p.a., e non già la illegittima o difettosa strutturazione del sistema di farmacovigilanza, nel suo complesso, o della disciplina della rimborsabilità dei farmaci a livello nazionale rispetto a parametri di derivazione europea.

108.2. Tale sistema e tale disciplina, come ha chiarito la recente sentenza della Corte cost. n. 151/2014 e come meglio si dirà oltre esaminando il terzo motivo di gravame, prevedono che sia solo l'A.I.F.A. e non la Regione a determinare l'utilizzo di un farmaco per specifico uso terapeutico, a

livello nazionale, e a sancirne la conseguente rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale.

108.3. L'esigenza di un unico e accentrato potere di farmacovigilanza e di uniformità del regime dell'impiego terapeutico e della rimborsabilità dei farmaci a carico del Servizio Sanitario sull'intero territorio nazionale, perseguita dalla legislazione interna, non si pone in contrasto, ma è del tutto in sintonia con le fonti e le linee del diritto europeo *in subiecta materia*, sicché la Regione non può invocare la disapplicazione normativa di tale legislazione, pur dinanzi alla gravità e alla eccezionalità del caso qui esaminato, per superare la mancata impugnazione degli atti con i quali l'A.I.F.A., a ragion veduta o meno, abbia escluso, a suo tempo, l'*Avastin* dall'elenco di cui alla l. 648/1996, atti che non costituiscono oggetto del presente giudizio e che, per non essere stati tempestivamente impugnati, mai furono oggetto di alcun giudizio annullatorio.

109. Ne segue che, avendo il giudice di prime cure correttamente rilevato la mancata impugnazione degli atti dell'A.I.F.A. e il loro definitivo consolidamento, il motivo di appello qui disaminato debba essere respinto.

110. Con il secondo motivo di gravame la Regione lamenta la mancata valutazione, da parte del T.A.R. Veneto, degli effetti conseguenti all'inadempimento dell'ordinanza istruttoria n. 641 del 24.10.2012, con la quale il T.A.R. stesso aveva ordinato alla Regione Veneto di acquisire dall'E.M.A. (Agenzia Europea dei Medicinali), direttamente o tramite l'A.I.F.A., una documentata relazione tesa ad accertare se la pericolosità dell'uso intravitreale di *Avastin* riguardi solo l'uso di tale medicinale nella confezione di vendita ovvero si estenda anche all'uso previo congruo processo di frazionamento.

110.1. In assenza di tale adempimento istruttorio, teso a comprendere le ragioni della modifica del RCP di *Avastin* da parte dell'E.M.A., il T.A.R.

Veneto non avrebbe tenuto in minimo conto di quanto dichiarato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (O.M.S.), dall'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato e dalla S.O.I. ed ha ritenuto che la somministrazione dell'*Avastin* per la maculopatia senile fosse pericolosa.

110.2. Ciò nonostante il fatto che nell'ultimo elenco dei farmaci essenziali, stilato dall'O.M.S., l'unico farmaco anti-VEGF, inserito per il trattamento della degenerazione maculare senile neovascolare, fosse l'antitumorale *bevacizumab* (*Avastin*) di Roche s.p.a.

110.3. Lamenta l'appellante che il T.A.R. non avrebbe nemmeno ritenuto, disattendendo il proprio stesso orientamento, di disporre un ulteriore adempimento istruttorio in sostituzione di quello non adempiuto da E.M.A. e da A.I.F.A.

110.4. Eppure anche l'Autorità di vigilanza aveva statuito sulla sostanziale sostituibilità terapeutica dei due farmaci sulla base degli studi internazionali compiuti dagli enti pubblici, confermando con ciò la correttezza *ab origine* dell'*agere* amministrativo regionale.

110.5. La Regione Veneto, infine, aveva evidenziato che il provvedimento del 3.3.2013, che aveva provveduto a modificare l'RCP di *Lucentis*, aveva precisato che le precauzioni di impiego erano simili a quelle dell'*Avastin* e che, alla luce delle ribadite considerazioni e delle nuove circostanze emerse nell'anno 2013, risultava ormai accertata e condivisa la sovrapposibilità tra i farmaci *Avastin* e *Lucentis* quanto ai profili di efficacia e sicurezza.

110.6. Non era quindi giustificato, ad avviso dell'appellante, che i farmaci ricevessero un trattamento differenziato, a parità di tipologia e di frequenza di eventi avversi segnalati e ufficialmente registrati.

111. Anche tale motivo è infondato.

112. L'inottemperanza alla richiesta istruttoria del T.A.R. non ha inciso in modo determinante sul senso e sul segno della decisione impugnata per la

ragione, ancora una volta dirimente e insuperabile, che la valutazione tecnico-discrezionale dell'A.I.F.A., espressa in provvedimenti amministrativi, non era stata fatta oggetto di rituale e tempestiva impugnativa da parte della Regione Veneto, sicché nessuna valutazione del primo giudice, anche quella compiuta sulla base della più completa ed accurata istruttoria, avrebbe potuto sostituirsi, in questa sede, a quella, condivisibile o meno, effettuata dall'Autorità.

112.1. Anche se tale valutazione, come è emerso anche all'esito dell'istruttoria disposta da questo Consiglio, non è parsa pienamente convincente sul piano scientifico, nemmeno in seguito al deposito, da parte di A.I.F.A., della relazione tecnica richiesta dalla Sezione con l'ordinanza n. 669 del 6.2.2014, detta valutazione, frutto di discrezionalità tecnica, mai avrebbe potuto costituire oggetto di sindacato, in difetto di puntuale impugnazione, da parte del giudice amministrativo.

112.2. Ne segue che anche tale motivo deve essere respinto.

113. Con il terzo motivo di gravame (pp. 35-44) la Regione Veneto lamenta che il T.A.R. Veneto non avrebbe tenuto minimamente conto che è in corso un giudizio di legittimità costituzionale avente ad oggetto la normativa statale posta a fondamento della sua decisione (artt. 1, comma 4, del d.l. 536/1996, convertito in l. 648/1996, e art. 8, commi 2 e 3, del d. lgs. 219/2006) e ha, in subordine, sollevato eccezione di legittimità costituzionale di tale normativa, richiamando interamente e facendo testualmente proprie le argomentazioni contenute nell'ordinanza con la quale il T.A.R. Emilia-Romagna, in analoga controversia avente ad oggetto analoga delibera adottata dalla Regione Emilia-Romagna, ha sollevato questione di legittimità costituzionale del combinato disposto dell'art. 1, comma 4, del d.l. 536/1996, convertito in l. 648/1996, e dell'art. 8 del d. lgs. 219/2006 per violazione degli artt. 2, 3, comma secondo, 97, comma

primo, e 119, commi primo e quarto, Cost.

114. Il motivo è infondato.

114.1. Sulla eccepita questione di costituzionalità, come si è già accennato, si è di recente pronunciata la Corte costituzionale con la sentenza n. 151 del 29.5.2014.

114.2. Il giudice delle leggi, nel dichiarare inammissibile tale questione, ha lucidamente rilevato che il Collegio rimettente non era chiamato a valutare, nel giudizio *a quo*, la legittimità di un provvedimento con il quale l’Agenzia abbia eventualmente negato la legittimazione a presentare una proposta di inserimento del farmaco *off-label* nella relativa lista o abbia rigettato la proposta stessa, in mancanza della valutazione dei dati relativi alla spesa farmaceutica, o abbia escluso il farmaco dalla lista, atti che, ricorrendone le condizioni, la Regione avrebbe potuto comunque impugnare.

114.3. Il giudizio principale riguardava, invece, una deliberazione regionale con la quale la Regione Emilia Romagna, analogamente a quanto accaduto nel presente giudizio, aveva direttamente disposto la temporanea erogabilità del medicinale *Avastin* a carico del Servizio Sanitario Regionale, esercitando un potere decisionale fondato, nel caso della Regione Emilia-Romagna, su una disposizione di legge regionale che la medesima Corte costituzionale aveva dichiarato costituzionalmente illegittima con sentenza n. 8/2011.

114.4. La Corte non ha mancato di sottolineare che, ai fini del sindacato di legittimità della deliberazione regionale impugnata nel giudizio principale, non rilevava l’eventuale accoglimento delle censure formulate dal T.A.R. Emilia-Romagna, “*dal momento che con questo atto la Regione non ha esercitato il predetto potere di iniziativa o di partecipazione procedimentale, ma un potere decisionale*”.

114.5. Ma, sottolinea decisamente la Corte, “*la legge attribuisce il potere di decisione all’AIFA e questa, nel caso di specie, avrebbe dovuto da tempo esercitarlo*

*secondo le descritte modalità*”, con la conseguenza che *“la Regione invece, anche in caso di accoglimento della questione sollevata, non avrebbe tale potere”* (Corte cost., 29.5.2014, n. 151).

114.6. Di qui, secondo il giudice delle leggi, il difetto di rilevanza e la inammissibilità della questione.

114.7. La recente pronuncia della Corte, confermativa dell’orientamento già espresso nella sentenza n. 8/2011, non lascia dubbio alcuno sulla carenza di qualsivoglia potere decisionale della Regione *in subiecta materia*, spettando tale potere unicamente all’A.I.F.A.

114.8. La stessa Corte, con la sentenza n. 185 del 1998 e, poi, con la citata sentenza n. 8 del 2011, ha ribadito che competono allo Stato *“attraverso gli organi tecnico-scientifici della sanità, con riguardo alla sperimentazione e alla certificazione d’efficacia, e di non nocività, delle sostanze farmaceutiche e del loro impiego terapeutico a tutela della salute pubblica”*.

115. All’A.I.F.A. compete infatti in via esclusiva decidere sulle proposte di inserimento dei farmaci *off-label* nella lista, sulla base di un apposito parere della Commissione consultiva tecnico-scientifica (art. 2, comma 2), con un *“provvedimento di inserimento”* (art. 5, comma 1), che autorizza l’erogazione del farmaco a carico del Servizio Sanitario Nazionale per le indicazioni terapeutiche diverse da quelle riportate nell’AIC, senza che questo, comunque, possa costituire una dispensa dalla richiesta di AIC in relazione a tali indicazioni terapeutiche, per le quali può essere sempre, infatti, presentata una domanda ai sensi dell’art. 6, comma 2, del d. lgs. 219/2006.

116. Il *“provvedimento di inserimento”* deve tenere conto della non sussistenza di *“una valida alternativa terapeutica”*, secondo quanto stabilito dall’art. 1, comma 4, del d.l. 536/1996, ciò che richiede la cognizione, da parte dell’Agenzia, delle evidenze cliniche riconosciute dalla comunità scientifica a livello nazionale internazionale nonché la valutazione dei dati relativi alla

spesa farmaceutica dei medicinali da inserire nell'elenco, dati che devono essere comunicati, come già previsto dalla delibera del 20.7.2000 della Commissione unica del farmaco alla quale è succeduta l'A.I.F.A., dalle strutture interessate ai competenti assessorati della Sanità che, a loro volta, devono trasmettere i dati stessi all'Agenzia (art. 6, comma 1, della delibera stessa), attraverso la compilazione di una apposita *“scheda di rilevazione spesa medicinali erogabili ai sensi della legge n. 648/96”*, allegata alla citata delibera (modulo A della deliberazione del 20 luglio 2000).

117. La Corte costituzionale ha rilevato che il criterio della *“valida alternativa”* presuppone la comparazione, da parte dell'Agenzia, dei farmaci *“equivalenti”* sotto il profilo sia medico-scientifico, sia economico, *“atteso che un farmaco alternativo da un punto di vista medico-scientifico potrebbe non essere una “valida alternativa terapeutica” quando non garantisca – dal punto di vista economico-finanziario – una sua efficiente utilizzazione a carico del SSN in termini di rapporto numerico tra dosi acquistabili del farmaco e pazienti non curabili, così realizzando condizioni economicamente non accettabili e discriminatorie tali da limitare l'accesso alle cure e, dunque, ledere la tutela del diritto alla salute costituzionalmente garantita”* (Corte cost., 29.5.2014, n. 151).

118. Anche questo Consiglio, nell'ordinanza cautelare n. 2021 del 15.5.2014 che ha di poco preceduto la sentenza della Corte, aveva già sottolineato, per parte sua, che la prestazione di un servizio pubblico, quale quello sanitario, inteso a tutelare la salute quale fondamentale diritto dell'individuo e, insieme, quale fondamentale interesse della collettività (art. 32 Cost.), non può prescindere, se non in un'astratta, irrealistica e, ormai, inattuale considerazione dei valori costituzionali in gioco, dai costi che quella stessa collettività, statale o regionale, è tenuta a sostenere nel moderno Stato sociale di diritto e nell'attuale fase di grave crisi economica, per una più ampia e soddisfacente fruizione di tale servizio da parte di tutti i cittadini,

anche i meno abbienti, in nome e a tutela di un superiore principio di eguaglianza sostanziale.

119. Soprattutto in questo nevralgico settore dell'ordinamento, infatti, la normativa tutela la sempre più impellente esigenza e assume la sempre più imponente fisionomia di un moderno e complesso diritto amministrativo prestazionale (c.d. *Leistungsverwaltungsrecht*), volto all'erogazione, cioè, di un servizio pubblico fondamentale e di essenziali livelli di assistenza sanitaria (v. *ex plurimis*, in materia di farmaci, già questo stesso Cons. St., sez. III, 17.12.2013, n. 6024).

120. L'erogazione di tale servizio, però, non può essere insensibile al costo che la stessa collettività è chiamata a sostenerne in termini di spesa, soprattutto laddove si profili la possibilità di ottenere il medesimo beneficio curativo a costi più contenuti.

121. In una ormai storica pronuncia, resa proprio in materia di spesa sanitaria, la medesima Corte costituzionale ha osservato che, in presenza di una inevitabile limitatezza delle risorse, *“non è pensabile di poter spendere senza limite, avendo riguardo soltanto ai bisogni, quale ne sia la gravità e l'urgenza”*, poiché è *“viceversa la spesa a dover essere commisurata alle effettive disponibilità finanziarie, le quali condizionano la quantità ed il livello delle prestazioni sanitarie, da determinarsi previa valutazione delle priorità e delle compatibilità e tenuto ovviamente conto delle fondamentali esigenze connesse alla tutela del diritto alla salute”* (Corte cost., 23.7.1992, n. 356).

122. Di tale esigenza pare essere consapevole, *in subiecta materia*, il più recente legislatore, che è intervenuto con una significativa e incisiva modifica proprio riguardo alla complessa valutazione tecnico-scientifica e, insieme, economica che giustifica l'utilizzo *off-label* di un farmaco e il suo inserimento, da parte dell'A.I.F.A., nella lista di cui all'art. 1 della l. 648/1996.

123. L'art. 3, comma 2, del d.l. 20.3.2014, n. 36, convertito in l. 79 del 16.5.2014, pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale del 20.5.2014, come si è già accennato, ha introdotto infatti nell'art. 1 del d.l. 536/1996, convertito in l. 648/1996, il comma 4-bis, il quale prevede che *“anche se sussista altra alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati, previa valutazione dell'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA), sono inseriti nell'elenco di cui al comma 4, con conseguente erogazione a carico del Servizio sanitario nazionale, i medicinali che possono essere utilizzati per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza”* e che *“in tal caso l'AIFA attiva idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti e assume tempestivamente le necessarie determinazioni”*.

124. La previsione del criterio di economicità risponde al bisogno, sempre più diffuso e ben evidenziato dalla Corte costituzionale in ripetute sue pronunce e, da ultimo, anche nella sentenza n. 151 del 2014, di garantire, da parte del Servizio Sanitario Nazionale, la fruizione di farmaci aventi la medesima efficacia curativa e costituenti, quindi, una valida alternativa terapeutica al più ampio numero di cittadini, che ne abbiano bisogno, ad un prezzo più basso e, quindi, con un risparmio di spesa pubblica, senza che l'impiego del farmaco più economico possa costituire, per la mancanza di sicure indicazioni scientifiche o per l'assenza di particolari precauzioni di impiego, un rischio anziché un giovamento per la salute dei cittadini.

125. Tale sistema trova, ovviamente, il proprio punto di snodo e il proprio baricentro nel ruolo e nell'operato dell'A.I.F.A.

126. Se ne deve concludere quindi che la Regione Veneto, pur mossa dal lodevole intento di garantire al maggior numero di cittadini il più ampio utilizzo *off-label* di un farmaco efficace per la cura della maculopatia

denegenerativa senile e meno costoso rispetto a quello in commercio, *Avastin*, dotato di A.I.C. proprio per tale utilizzo, e, con ciò, anche di perseguire un auspicabile contenimento della spesa pubblica in materia sanitaria, non ha legittimamente né avrebbe potuto legittimamente intervenire in questa materia mediante l'esercizio di un potere decisionale che, come ha stabilito la Corte costituzionale, le è precluso perché in via esclusiva riservato all'A.I.F.A., attenendo ai livelli essenziali di assistenza sanitaria di competenza dello Stato.

127. Altra è la questione, che esula però dai limiti del presente giudizio, se l'A.I.F.A. abbia correttamente esercitato tale potere nell'escludere *Avastin* dalla lista di cui all'art. 1 della l. 648/1996, se è vero, come ha ritenuto la Corte costituzionale nella citata sentenza n. 151 del 29.5.2014, che tale potere nel caso di specie già da tempo avrebbe dovuto essere esercitato, con il conseguente reinserimento dell'*Avastin* in detta lista.

128. I dubbi prospettati dalla Regione Veneto, dubbi gravi, allarmanti, non fugati del tutto, per il caso dell'*Avastin*, nemmeno dalla relazione dell'A.I.F.A. depositata nel presente grado di giudizio, pongono all'attenzione dell'interprete forti criticità insite nel sistema della farmacovigilanza, nazionale ed europea, e, in particolare, lo inducono ad interrogarsi seriamente sulla stessa oggettività e attendibilità degli studi scientifici, nazionali e internazionali, e sull'imparzialità delle indagini inerenti alla sperimentazione e all'uso clinico dei farmaci, oggetto di rigorosa valutazione tecnico-scientifica da parte delle amministrazioni, europee e nazionali, rispetto ad eventuali influenze o pressioni delle imprese farmaceutiche nell'ambito di politiche commerciali di più vasta scala.

129. Tali studi e tali indagini nel nostro ordinamento, più in particolare, devono essere oggetto di una approfondita e scrupolosa analisi, da parte di

A.I.F.A., ai sensi dell'art. 1, comma 4, del d.l. 536/1996, poiché è anzitutto, se non soprattutto, da essi che emergono quelle “*evidenze cliniche riconosciute dalla comunità scientifica a livello nazionale internazionale*”, capaci di orientarne la decisione nel senso dell'utilizzo *off-label* di un determinato farmaco, utilizzo che, giova ricordarlo, costituisce pur sempre un'eccezione che, per la delicatezza dell'impiego del farmaco fuori etichetta/registrazione, deve rispondere ad un effettivo bisogno terapeutico, individuato dal medico in termini di maggior beneficio per il paziente rispetto ai farmaci in commercio, prima ancor che all'interesse di contenere la spesa pubblica, e deve essere oggetto di particolari cautele e di costante monitoraggio nell'interesse stesso, primario, del paziente.

130. La Corte costituzionale, nella sentenza n. 282 del 2002, ha ben evidenziato al riguardo che, sempre al fine di assicurare la protezione della salute pubblica, “*un intervento sul merito delle scelte terapeutiche in relazione alla loro appropriatezza non potrebbe nascere da valutazioni di pura discrezionalità politica dello stesso legislatore, bensì dovrebbe prevedere l'elaborazione di indirizzi fondati sulla verifica delle conoscenze scientifiche e delle evidenze sperimentali acquisite, tramite istituzioni e organismi – di norma nazionali o sovranazionali – a ciò deputati*”.

131. È questa, in particolare, la delicata funzione che nel nostro ordinamento spetta all'A.I.F.A., che può autorizzare l'utilizzo *off-label* di un farmaco e la sua erogabilità a carico del Servizio Sanitario nazionale.

132. La esclusiva competenza dell'A.I.F.A. in questa materia, prevista da molteplici previsioni normative (v., ad esempio, art. 1 della l. 536/1996, convertito in l. 648/1996, art. 6 del d.l. 347/2001, art. 48 del d.l. 269/2003, art. 15, comma 11-*ter*, del d.l. 95/2012, con effetti vincolanti per le stesse Regioni, e ben sottolineata dal primo giudice (p. 6 dell'impugnata sentenza), è un dato ordinamentale, pienamente conforme alle previsioni del diritto europeo, incontestabile e, sostanzialmente, incontestato dalla stessa

Regione appellante.

133. Proprio l'appena menzionato art. 15, comma 11-*ter*, del d.l. 95/2012, ribadendo tale incontestata esclusiva competenza, ha previsto 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”*.

134. Le criticità e le falle sistemiche, emerse a livello europeo – per la loro influenza finanche sulle valutazioni dell’E.M.A. – prima ancora che nazionale e occasionate dalla pur emblematica vicenda dell’*Avastin*, per la loro vasta e complessa portata non possono e non devono certo essere affrontate e risolte appropriatamente in questa sede, risultando del resto la loro analisi, per quanto detto, ininfluente sul piano giuridico ai fini del presente giudizio, ma è bene dire che esse, proprio nel caso-limite dell’*Avastin*, consigliano una riflessione, anche *de iure condendo*, sull’esigenza di rivedere il sistema della farmacovigilanza, rendendolo nel suo complesso più asettico e impermeabile alle influenze, dirette e indirette, degli operatori economici del settore sull’impiego assai diffuso dei farmaci fuori etichetta e, più in generale, sui dati della ricerca scientifica nel settore farmaceutico, conformemente, del resto, alla natura di autorità amministrativa indipendente che compete all’A.I.F.A., e dotando quest’ultima, soprattutto, di più incisivi e potenti strumenti di indagine e di autonoma *“verifica delle conoscenze scientifiche e delle evidenze sperimentali acquisite”*, per usare le parole appena richiamate della Corte costituzionale, sull’utilizzo dei farmaci e sulla loro validità terapeutica, quali appunto emergono attraverso le menzionate *“evidenze cliniche riconosciute dalla comunità scientifica a livello nazionale internazionale”*, di cui all’art. 1, comma 4, del d.l. 536/1996, grazie anche ed eventualmente, a seconda dei casi e delle esigenze, alla previa consultazione e/o alla leale cooperazione di altre Autorità indipendenti, quali l’Autorità

Garante della Concorrenza e del Mercato, o delle Regioni o delle amministrazioni sanitarie, direttamente interessate dall'uso o dalla sperimentazione di un particolare farmaco per particolari categorie di malati, nonché, anzitutto e senza dubbio, delle associazioni di medici specializzate nel settore d'interesse.

135. Ciò potrebbe fornire un sicuro apporto collaborativo al fondamentale e insostituibile – e, giova ribadirlo, ai fini di questo giudizio – insurrogabile compito dell'A.I.F.A., valorizzandone capacità e autonomia di giudizio, arricchendone il corredo istruttorio, potenziandone profondità e ricchezza d'analisi, anche in un costruttivo dialogo con Regioni e con le amministrazioni sanitarie, ad esclusivo beneficio della collettività.

136. Simili problemi, tuttavia, si stagliano all'orizzonte e nella prospettiva futura della questione qui esaminata, poiché, per quanto concerne la valutazione *de praeterito* di quanto già compiuto, il Collegio non può che ribadire, proprio alla luce di quanto ha chiarito la Corte costituzionale, la illegittimità del provvedimento regionale qui impugnato, sia nell'attuale panorama ordinamentale sia alla luce dei principi, sopra espressi, che regolano il diritto amministrativo anche nel contesto (e in accordo con i principi) del diritto europeo.

137. Ne segue, quindi, che anche il terzo motivo di appello va respinto.

138. Deve essere infine esaminato il quarto motivo di gravame, con il quale la Regione si duole che la sentenza impugnata erroneamente non abbia dichiarato l'inammissibilità del ricorso per omessa notifica ad almeno uno dei controinteressati.

138.1. La ricorrente in prime cure, Novartis Farma s.p.a., ha notificato il ricorso a Roche s.p.a., quale controinteressata, ma ad avviso dell'appellante Regione Roche s.p.a., quale parte dell'intesa concorrenziale, non sarebbe controinteressata, bensì cointeressata all'accoglimento del ricorso.

138.2. Dalla documentazione prodotta nel giudizio di primo grado emerge, invece, che non vi è stata alcuna notifica ad almeno uno dei controinteressati, come ad esempio la Regione Emilia-Romagna, e quindi il ricorso doveva essere dichiarato inammissibile.

138.3. Il motivo è destituito di fondamento, posto che l'atto impugnato in prime cure da Novartis Farma s.p.a. era la delibera della Regione Veneto, con la quale era stata stabilita la temporanea erogabilità del farmaco *Avastin* in tutte le strutture ospedaliere pubbliche e private accreditate della Regione per il trattamento della degenerazione maculare senile e, quindi, non vi era né era identificabile, formalmente e sostanzialmente, alcun controinteressato al di fuori di Roche s.p.a., produttrice di *Lucentis*.

138.4. L'affermata circostanza che Roche s.p.a. e Novartis Farma s.p.a. abbiano in ipotesi concluso un'intesa anticoncorrenziale, sanzionata dall'Antitrust, è tuttora *sub iudice*, essendo stato impugnato il provvedimento sanzionatorio irrogato dall'Autorità avanti al T.A.R. Lazio, e comunque nulla toglie alla correttezza della notifica dell'originario ricorso a Roche s.p.a., formale controinteressata, non costituitasi né nel primo né nel presente grado di giudizio.

138.5. Non vi sono né sono identificabili a rigore altri controinteressati, posto che le altre Regioni, come l'Emilia Romagna, nessuna utilità pratica ritrarrebbero dall'eventuale rigetto del ricorso proposto da Novartis Farma s.p.a. avverso la delibera della Regione Veneto e, men che mai, in primo luogo e per esempio l'Emilia Romagna, che ha adottato propria analoga delibera impugnata avanti al T.A.R. Emilia Romagna, in distinto, autonomo e non interferente – se non sull'astratto piano delle *quaestiones iuris* – con il presente.

138.6. Ne segue che anche il quarto motivo di gravame debba essere disatteso.

139. In conclusione l'appello della Regione Veneto, per tutti i motivi esposti e con tutte le precisazioni elencate, va respinto, dovendosi confermare, per detti motivi e con dette precisazioni, la sentenza impugnata.

140. L'eccezionalità del caso qui esaminato costituisce ragione necessaria e sufficiente, ai sensi del combinato disposto dell'art. 26 c.p.a. e dell'art. 92, comma secondo, c.p.c., per compensare interamente tra le parti le spese del presente grado di giudizio.

P.Q.M.

Il Consiglio di Stato in sede giurisdizionale (Sezione Terza), definitivamente pronunciando sull'appello della Regione Veneto, come in epigrafe proposto, lo respinge, ai sensi e nei limiti espressi in parte motiva, e per l'effetto conferma la sentenza impugnata.

Compensa interamente tra le parti le spese del presente grado di giudizio.

Ordina che la presente sentenza sia eseguita dall'autorità amministrativa.

Così deciso in Roma nella camera di consiglio del giorno 17 luglio 2014 con l'intervento dei magistrati:

Giuseppe Romeo, Presidente

Carlo Deodato, Consigliere

Bruno Rosario Polito, Consigliere

Dante D'Alessio, Consigliere

Massimiliano Nocelli, Consigliere, Estensore

**L'ESTENSORE**

**IL PRESIDENTE**

DEPOSITATA IN SEGRETERIA

Il 08/09/2014

IL SEGRETARIO

(Art. 89, co. 3, cod. proc. amm.)