

DE BERTI ■ JACCHIA

De Berti Jacchia Franchini Forlani
studio legale

**La Corte di Giustizia si
è pronunciata
sull'intesa volta a
limitare l'uso *off-label*
dell'*Avastin* in ambito
oftalmico a favore del
più costoso *Lucentis***

Roberto A. Jacchia

Davide Scavuzzo

In data 23 gennaio 2018 la Corte di Giustizia dell'Unione Europea ha pronunciato la sentenza relativa alla Causa C-179/16, *F. Hoffmann-La Roche e a.*, sull'interpretazione dell'articolo 101 del Trattato sul Funzionamento dell'Unione Europea (TFUE) in una fattispecie di particolare interesse per l'industria farmaceutica.

La domanda di pronuncia pregiudiziale sottoposta alla Corte origina da una controversia tra, da un lato, la *F. Hoffmann-La Roche Ltd* (in prosieguo: la "Roche"), la *Roche SpA* (d'ora in poi: la "Roche Italia"), la *Novartis AG* (di seguito: la "Novartis") e la *Novartis Farma SpA* (in prosieguo: la "Novartis Italia") e, dall'altro, l'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato (AGCM), in merito ai procedimenti avviati e alle sanzioni pecuniarie inflitte da quest'ultima.

Nel 2014, l'AGCM aveva comminato due ammende, ciascuna di un importo superiore a 90 milioni di euro, una alla Roche e alla sua controllata Roche Italia, l'altra a Novartis e alla sua controllata Novartis Italia, per aver concluso un'intesa diretta ad ottenere una differenziazione artificiosa tra i farmaci *Avastin* e *Lucentis*, manipolando la percezione dei rischi dell'uso in ambito oftalmico dell'*Avastin*. Entrambi i medicinali sono prodotti dall'impresa statunitense *Genentech*, appartenente al gruppo Roche. La *Genentech* aveva affidato lo sfruttamento commerciale dell'*Avastin* al di fuori del territorio degli Stati Uniti alla Roche, incaricando invece il gruppo Novartis di assicurare lo sfruttamento commerciale del *Lucentis* fuori dal territorio statunitense, mediante un accordo di licenza stipulato nel giugno 2003.

I farmaci erano stati autorizzati dalla Commissione e dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) con procedura centralizzata. Il *Lucentis* è autorizzato per il trattamento delle malattie oftalmiche, mentre l'*Avastin*, ancorché autorizzato solamente per il trattamento di talune affezioni di patologie tumorali, grazie al suo prezzo inferiore rispetto a quello del *Lucentis* viene spesso utilizzato anche per la terapia delle medesime malattie oftalmiche¹.

¹ Si vedano i punti da 24 a 31 della sentenza: "... Nell'Unione europea l'AIC dei medicinali in questione è sottoposta, in virtù delle loro caratteristiche biotecnologiche, alla procedura centralizzata prevista dal regolamento n. 726/2004.

Il 12 gennaio 2005 la Commissione ha rilasciato un'AIC dell'*Avastin* per la cura di talune patologie tumorali. Il 26 settembre 2005 l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) ha inserito l'*Avastin* tra i medicinali interamente a carico del servizio sanitario nazionale.

Il 22 gennaio 2007 la Commissione ha parimenti concesso un'AIC al *Lucentis* per il trattamento di patologie oftalmiche. Il 31 maggio 2007 l'AIFA ha inserito il *Lucentis* nell'elenco dei medicinali non rimborsabili.

Prima dell'immissione in commercio del *Lucentis*, alcuni medici avevano cominciato a prescrivere l'*Avastin* ai loro pazienti affetti da patologie oftalmiche. Questa prescrizione dell'*Avastin* per indicazioni non menzionate nell'AIC (in prosieguo: «off-label») per la cura di tali malattie ha iniziato a diffondersi a livello mondiale. A causa del prezzo unitario inferiore dell'*Avastin*, il suo utilizzo per tali patologie si è protratto dopo l'immissione in commercio del *Lucentis*.

Ai sensi della regolamentazione italiana, che consentiva il rimborso dell'uso off label di un medicinale in assenza di valida alternativa terapeutica autorizzata per il trattamento della patologia interessata, nel mese di maggio 2007 l'AIFA ha inserito nell'elenco dei medicinali rimborsabili l'uso dell'*Avastin* per il trattamento delle maculopatie essudative.

In seguito all'inserimento nell'elenco dei medicinali rimborsabili in Italia – avvenuto il 4 dicembre 2008 – del *Lucentis* e di altri medicinali autorizzati per il trattamento delle patologie oftalmiche di cui trattasi, l'AIFA ha gradualmente escluso la rimborsabilità dell'*Avastin* off-label per tali patologie.

Secondo la ricostruzione dell'AGCM, i gruppi Roche e Novartis avevano posto in essere una strategia collusiva che mirava a indurre sia nei medici, che nei pazienti, timori sulla sicurezza del farmaco *Avastin*. Le due imprese temevano infatti che l'utilizzo dell'*Avastin* per la cura delle affezioni oftalmiche avrebbe potuto ostacolare lo sviluppo commerciale del più remunerativo *Lucentis*. Tali pratiche sarebbero proseguite e si sarebbero intensificate da quando era emerso che i due farmaci erano equivalenti, secondo vari studi comparativi indipendenti. L'AGCM ha rilevato che tali condotte avevano causato un calo delle vendite dell'*Avastin* ed uno spostamento della domanda a favore del *Lucentis*, ed avevano inoltre generato costi supplementari per il servizio sanitario nazionale italiano².

Il Tribunale Amministrativo Regionale per il Lazio con la sentenza 2 dicembre 2014, n. 12168, aveva respinto i ricorsi presentati contro la decisione dell'AGCM. Roche e Novartis hanno quindi proposto appello dinanzi al Consiglio di Stato, sostenendo che, senza l'accordo di licenza tra la *Genentech* e la Novartis, quest'ultima non avrebbe potuto entrare nel mercato rilevante a breve termine e che, pertanto, le due imprese non potrebbero essere considerate concorrenti, nemmeno potenziali. Inoltre, l'accordo di licenza avrebbe potuto legittimamente prevedere che la Roche si astenesse dal fare concorrenza alla Novartis, in quanto licenziataria nel mercato rilevante, sfuggendo al divieto di cui all'articolo 101, paragrafo 1, TFUE³.

Il Consiglio di Stato ha deciso di sospendere il procedimento e di chiedere alla Corte di Giustizia se, in sostanza, l'articolo 101 TFUE debba essere interpretato nel senso che, ai fini della sua applicazione, un'Autorità nazionale garante della concorrenza può includere nel mercato rilevante, oltre ai medicinali autorizzati per il trattamento delle patologie in esame, un altro medicinale la cui

Con decisione del 30 agosto 2012, la Commissione, ottenuto il parere favorevole dell'EMA, ha modificato il riassunto delle caratteristiche dell'Avastin, per citare alcuni effetti collaterali negativi connessi all'uso di tale medicinale per il trattamento di patologie oftalmiche non coperte dall'AIC di quest'ultimo.

A seguito di tale modifica del riassunto delle caratteristiche dell'Avastin, il 18 ottobre 2012 l'AIFA ha ritirato dall'elenco dei medicinali rimborsabili l'Avastin utilizzato per indicazioni terapeutiche non coperte dalla rispettiva AIC..."

² Punti 32 e 33 della sentenza: "... Secondo la decisione dell'AGCM, i gruppi Roche e Novartis hanno concluso un accordo di ripartizione del mercato, costitutivo di una restrizione della concorrenza per oggetto. In particolare, ai sensi del punto 177 di tale decisione, l'Avastin e il Lucentis sarebbero del tutto equivalenti per il trattamento di malattie oftalmiche. L'intesa avrebbe avuto lo scopo di produrre e diffondere notizie in grado di ingenerare preoccupazioni pubbliche sulla sicurezza degli usi oftalmici dell'Avastin e di svalutare le contrarie acquisizioni scientifiche. Tale intesa avrebbe altresì riguardato la procedura di modifica del riassunto delle caratteristiche dell'Avastin in corso presso l'EMA e il successivo invio di una comunicazione formale agli operatori sanitari, provocati dalla Roche.

Secondo tale decisione, e in particolare secondo il punto 88 della stessa, in ragione del suo uso off-label, ampiamente diffuso in Italia, in oftalmologia l'Avastin è divenuto il principale concorrente di Lucentis. L'AGCM ha constatato, ai punti da 82 a 88 della medesima decisione, che l'intesa ha provocato un calo delle vendite dell'Avastin e ha causato uno spostamento della domanda a favore del Lucentis. Tale circostanza, secondo il punto 229 della decisione dell'AGCM, avrebbe generato costi supplementari per il servizio sanitario nazionale, valutati, per il solo anno 2012, in circa 45 milioni di EUR..."

³ Si veda il punto 35 della sentenza.

autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) non copre detto trattamento, ma che viene utilizzato anche a tal fine e se, in caso affermativo, detta Autorità debba tenere conto della conformità di tale *uso off-label* alla normativa farmaceutica dell'Unione. Il giudice del rinvio ha chiesto inoltre se le eventuali limitazioni della concorrenza convenute tra le parti di un accordo di licenza del tipo in causa sfuggissero all'applicazione dell'articolo 101, paragrafo 1, TFUE, a motivo della loro natura accessoria. Infine, il giudice del rinvio ha domandato se la diffusione di informazioni sugli effetti collaterali negativi dell'uso di uno dei due medicinali concorrenti, per indicazioni non coperte dalla AIC relativa, possa costituire una restrizione "per oggetto" ai sensi dell'articolo 101 TFUE e/o se vi siano spazi di utilizzo dell'esenzione prevista dal paragrafo 3 di tale articolo⁴.

La Corte ha ricordato innanzitutto che, al fine di determinare il mercato dei prodotti rilevante, è necessario tenere in considerazione tutti i prodotti e i servizi considerati intercambiabili o sostituibili tra di loro dal consumatore, in ragione delle loro caratteristiche, dei loro prezzi e dell'uso al quale sono destinati⁵, nonché delle condizioni della concorrenza, della struttura della domanda e dell'offerta nel mercato⁶. In linea generale, viste le peculiarità della concorrenza nel settore farmaceutico, si può ritenere che i medicinali utilizzabili per le medesime indicazioni terapeutiche appartengono allo stesso mercato⁷. Il fatto che alcuni prodotti farmaceutici siano fabbricati o venduti in modo illecito impedisce tuttavia di considerarli come sostituibili o intercambiabili⁸. Nella

⁴ Le domande sottoposte alla Corte sono le seguenti: "... 1) *Se la corretta interpretazione dell'articolo 101 TFUE consenta di considerare concorrenti le parti di un accordo di licenza laddove l'impresa licenziataria operi nel mercato rilevante interessato solo in virtù dell'accordo stesso. Se, ed eventualmente entro quali limiti, ricorrendo tale situazione, le eventuali limitazioni della concorrenza del licenziante nei confronti del licenziatario, pur non espressamente previste dall'accordo di licenza, sfuggano all'applicazione dell'articolo 101, paragrafo 1, TFUE o rientrino, comunque, nell'ambito di applicazione dell'eccezione legale di cui all'articolo 101, paragrafo 3, TFUE.*

2) *Se l'articolo 101 TFUE consenta all'Autorità nazionale a tutela della concorrenza di definire il mercato rilevante in maniera autonoma rispetto al contenuto delle [AIC] dei farmaci rilasciate dalle competenti Autorità di regolazione farmaceutica (AIFA ed EMA) o se, al contrario, per i medicinali autorizzati, il mercato giuridicamente rilevante ai sensi dell'articolo 101 TFUE debba ritenersi conformato e configurato in via primaria dall'apposita Autorità di regolazione in modo vincolante anche per l'Autorità nazionale a tutela della concorrenza.*

3) *Se, anche alla luce delle previsioni contenute nella direttiva [2001/83] ed in particolare nell'articolo 5 relativo all'[AIC] dei farmaci, l'articolo 101 TFUE consenta di considerare sostituibili e di includere, quindi, nell'ambito dello stesso mercato rilevante un farmaco utilizzato off-label ed un farmaco dotato di AIC in relazione alle medesime indicazioni terapeutiche.*

4) *Se, ai sensi dell'articolo 101 TFUE, ai fini della delimitazione del mercato rilevante, assuma rilevanza accertare, oltre alla sostanziale fungibilità dei prodotti farmaceutici dal lato della domanda, se l'offerta degli stessi sul mercato sia o meno avvenuta in conformità al quadro regolamentare avente ad oggetto la commercializzazione dei farmaci.*

5) *Se possa comunque considerarsi restrittiva della concorrenza per oggetto la condotta concertata volta ad enfatizzare la minore sicurezza o la minore efficacia di un farmaco, quando tale minore efficacia o sicurezza, sebbene non suffragata da acquisizioni scientifiche certe, non può, comunque, alla luce dello stadio delle conoscenze scientifiche disponibili all'epoca dei fatti, neanche essere incontrovertibilmente esclusa..."*

⁵ Si veda CGUE 28.02.2013, Causa C-1/12, *Ordem dos Técnicos Oficiais de Contas*, punto 77.

⁶ Si veda il punto 51 della sentenza. Si veda inoltre CGUE 09.11.1983, Causa C-322/81, *Nederlandsche Banden-Industrie-Michelin/Commissione*, punto 37.

⁷ Si vedano i punti 65 e 66 della sentenza.

⁸ Come risulta dall'articolo 6 della Direttiva 2001/83 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GUUE L

fattispecie in esame, l'*Avastin* era coperto da un'AIC regolarmente rilasciata dalla Commissione per il trattamento di talune patologie tumorali, che non riguardava però il trattamento delle patologie oftalmiche⁹. La Corte ha sottolineato che la Direttiva 2001/83 non vieta l'uso di medicinali per indicazioni terapeutiche non coperte dalla relativa AIC¹⁰, né il loro riconfezionamento ai fini di tale uso, salvo il rispetto di talune condizioni¹¹, la cui verifica spetta ai giudici nazionali o ad altre autorità regolatorie competenti, ma non all'AGCM. La Corte ha rilevato, inoltre, che l'eventuale illiceità delle condizioni di riconfezionamento e di prescrizione dell'*Avastin* destinato all'uso *off-label* non era stata esaminata dalle autorità o dai giudici competenti in materia. Di conseguenza, l'AGCM può ritenere i due prodotti come facenti parte del medesimo mercato e quindi come medicinali concorrenti¹².

La Corte ha poi escluso che all'accordo tra Roche e Novartis non si applicasse l'articolo 101, paragrafo 1, TFUE, alla luce del fatto che l'intesa controversa aveva natura accessoria. Secondo la giurisprudenza della Corte, per accertare se una restrizione della concorrenza, accessoria ad un'operazione principale priva di tale carattere anticoncorrenziale, possa sottrarsi al divieto di cui all'articolo 101, paragrafo 1, TFUE, occorre valutare se la realizzazione dell'operazione sarebbe stata impossibile in assenza della restrizione¹³. Nel caso in esame, il comportamento posto in essere dalle imprese interessate non mirava a limitare l'autonomia delle parti relativamente al *Lucentis*, bensì i comportamenti dei terzi, in particolare, degli operatori sanitari, per ridurre la prescrizione dell'*Avastin* in ambito oftalmico a beneficio del *Lucentis*. Pertanto, se da un lato l'accordo di licenza tra *Genentech* e Novartis di per sé non

311 del 28.11.2001), nessun medicinale può essere immesso in commercio in uno Stato Membro senza un'AIC rilasciata dalle Autorità competenti di detto Stato Membro a norma della Direttiva, oppure senza un'autorizzazione rilasciata a norma del Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali (GUUE L 136 del 30.04.2004).

⁹ Si veda il punto 55 della sentenza: "... Il giudice del rinvio si chiede quindi, in sostanza, se l'AGCM potesse includere nel mercato rilevante tale uso *off-label* dell'*Avastin*, per il caso in cui detto uso non rispetti le condizioni stabilite dalla normativa dell'Unione relativa ai prodotti farmaceutici. La Roche, infatti, fa valere al riguardo che una parte consistente, se non la maggior parte, dell'*Avastin* destinato ad un uso *off-label* in Italia è stata riconfezionata su base seriale, senza autorizzazione per la fabbricazione, e venduta ai fornitori di assistenza sanitaria anticipatamente rispetto alla presentazione di prescrizioni mediche individuali..."

¹⁰ L'articolo 5, paragrafo 1, della Direttiva 2001/83 prevede che uno Stato Membro, al fine di rispondere ad esigenze speciali, possa escludere dal campo di applicazione della Direttiva medesima i medicinali forniti per rispondere ad un'ordinazione leale e non sollecitata, elaborati conformemente alle prescrizioni di un operatore sanitario autorizzato e destinati a determinati pazienti, sotto la responsabilità personale e diretta di quest'ultimo. Tale deroga può riguardare unicamente situazioni in cui il medico ritenga che lo stato di salute di propri specifici pazienti richieda la somministrazione di un medicinale di cui non esiste l'equivalente autorizzato sul mercato nazionale o che non risulti disponibile sul mercato medesimo: si veda, *ex multis*, CGUE 29.03.2012, Causa C-185/10, *Commissione/Polonia*, punto 36; CGUE 16.07.2015, Cause riunite C-544/13 e C-545/13, *Abcur*, punto 56.

¹¹ Si veda l'articolo 40 della Direttiva 2001/83. Si veda inoltre, *ex multis*, CGUE 28.06.2012, Causa C-7/11, *Caronna*, punto 35; CGUE 11.04.2013, Causa C-535/11, *Novartis Pharma*, punto 52.

¹² Si vedano i punti da 61 a 64 della sentenza.

¹³ Si veda CGUE 11.09.2014, Causa C-382/12 P, *MasterCard e a./Commissione*, punti da 89 a 91.

influisce negativamente sulla concorrenza, dall'altro, la condotta non è obiettivamente necessaria per l'attuazione dell'accordo di licenza e non può quindi essere considerata come accessoria ad esso¹⁴.

In merito alla questione se la diffusione di informazioni relative agli effetti collaterali negativi dell'utilizzo *off-label* dell'*Avastin* possa costituire una restrizione "per oggetto", la Corte ha ricordato che tale nozione va interpretata in maniera restrittiva ed è applicabile solo a quelle intese che rivelano un grado di dannosità per la concorrenza sufficiente affinché si possa ritenere che l'esame dei loro effetti non sia necessario ed, inoltre, che, per loro stessa natura, risultano dannose per il buon funzionamento del normale gioco della concorrenza¹⁵. Per determinare se un'intesa possa essere qualificata come una restrizione della concorrenza per oggetto, occorre tenere in considerazione gli obiettivi che questa persegue ed il contesto economico e giuridico in cui si colloca¹⁶. Nel settore dei prodotti farmaceutici, si deve fare altresì riferimento all'incidenza della specifica normativa di settore dell'Unione¹⁷, che assoggetta un medicinale come l'*Avastin* ad un sistema di farmacovigilanza sottoposto al controllo dell'EMA, in coordinamento con le Agenzie nazionali competenti¹⁸.

¹⁴ Si vedano i punti da 72 a 74 della sentenza.

¹⁵ Si veda CGUE 20.11.2008, Causa C-209/07, *Beef Industry Development Society e Barry Brothers*, punto 17; CGUE 27.04.2017, Causa C-469/15 P, *FSL e a./Commissione*, punto 103.

¹⁶ Si veda CGUE 11.09.2014, Causa C-67/13 P, *CB/Commissione*, punto 53. Nella valutazione del contesto di riferimento, occorre prendere in considerazione la natura dei beni o dei servizi coinvolti nonché le condizioni reali del funzionamento e della struttura del mercato o dei mercati in questione: si veda CGUE 23.11.2006, Causa C-238/05, *Asnef-Equifax e Administración del Estado*, punto 49.

¹⁷ Va sottolineato che le imprese di cui al procedimento principale sono state sanzionate dall'AGCM per aver violato il diritto della concorrenza dell'Unione nel periodo compreso tra il 1° giugno 2011 e il 27 febbraio 2014. Di conseguenza, tenuto conto del periodo di violazione considerato, al procedimento principale sono state ritenute applicabili: (i) le disposizioni della Direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GUUE L 311 del 28.11.2001), come modificata dal Regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007 (GUUE L 324 del 10.12.2007) (la "Direttiva 2001/83"), nonché, a far data dal 21 luglio 2012, da quelle della Direttiva 2001/83/CE, come modificata dalla Direttiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2010, che modifica, per quanto concerne la farmacovigilanza, la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GUUE L 348 del 31.12.2010) (la "Direttiva 2001/83 modificata"); (ii) le disposizioni del Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali (GUUE L 136 del 30.04.2004), come modificato dal Regolamento (CE) n. 219/2009 del Parlamento Europeo e del Consiglio, dell'11 marzo 2009 (GUUE L 87 del 31.03.2009) (il "Regolamento n. 726/2004") e, a far data dal 2 luglio 2012, da quelle del Regolamento (CE) n. 726/2004, come modificato dal Regolamento (UE) n. 1235/2010 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2010 (GUUE L 348 del 31.12.2010 e rettifica in GUUE L 201 del 27.7.2012) (il "Regolamento n. 726/2004 modificato"); (iii) le disposizioni del Regolamento (CE) n. 658/2007 della Commissione, del 14 giugno 2007, relativo alle sanzioni pecuniarie in caso di violazione di determinati obblighi connessi con le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma del Regolamento (CE) n. 726/2004 (GUUE L 155 del 15.06.2007) e, a far data dal 2 luglio 2012, da quelle di tale Regolamento, come modificato dal Regolamento (UE) n. 488/2012 della Commissione, dell'8 giugno 2012 (GUUE L 150 del 09.06.2012) (il "Regolamento n. 658/2007 modificato").

¹⁸ Si vedano i punti da 81 a 88 della sentenza: "... *Ai sensi dell'articolo 101, paragrafo 1, secondo comma, della direttiva 2001/83 modificata, «[tale sistema] va utilizzato per raccogliere informazioni sui rischi dei medicinali in relazione alla salute dei pazienti o alla salute pubblica. Le informazioni si riferiscono in particolare agli effetti collaterali negativi negli esseri umani, derivanti*

Nella fattispecie, l'AGCM aveva rilevato che l'intesa posta in essere da Roche e Novartis avrebbe avuto lo scopo di creare una differenziazione artificiosa tra l'Avastin e il Lucentis, manipolando la percezione dei rischi legati all'uso dell'Avastin per la cura di patologie oftalmiche, mediante la produzione e la diffusione di informazioni tali da generare preoccupazioni nell'opinione pubblica in merito alla sua sicurezza e da condizionare le scelte terapeutiche dei medici. Inoltre, l'intesa avrebbe avuto l'obiettivo di comunicare all'EMA informazioni che

dall'utilizzo del medicinale conformemente alle indicazioni contenute nell'[AIC] e dall'uso al di fuori delle indicazioni in questione, e agli effetti collaterali negativi associati all'esposizione per motivi professionali».

Per quanto riguarda i medicinali autorizzati secondo la procedura centralizzata, l'articolo 16, paragrafo 2, del regolamento n. 726/2004 impone al titolare dell'AIC l'obbligo di informare immediatamente l'EMA, la Commissione e gli Stati membri circa ogni nuovo dato che possa implicare variazioni delle informazioni necessarie per il rilascio dell'AIC, comprese quelle contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Tali obblighi sono stati rafforzati a decorrere dal 2 luglio 2012, data a partire dalla quale si applica la modifica apportata dal regolamento n. 1235/2010 all'articolo 16, paragrafo 2, del regolamento n. 726/2004. L'articolo 16, paragrafo 2, del regolamento n. 726/2004 modificato prevede infatti che il titolare dell'AIC «comunica immediatamente all'[EMA] e alla Commissione (...) qualsiasi altro nuovo dato che possa influenzare la valutazione dei benefici e dei rischi del medicinale interessato», ove le informazioni di cui trattasi comprendono «i risultati positivi e negativi degli studi clinici o di altri studi per tutte le indicazioni e per tutti i gruppi di pazienti, presenti o non presenti nell'[AIC], nonché i dati relativi a usi del medicinale non conformi alle indicazioni contenute nell'[AIC]».

Inoltre, a norma dell'articolo 17 del regolamento n. 726/2004, il titolare dell'AIC è responsabile dell'esattezza dei documenti e dei dati che ha fornito.

Peraltro, le condizioni di trasmissione di informazioni relative ai medicinali destinate agli operatori della salute e al pubblico sono disciplinate, in particolare, dall'articolo 106 bis della direttiva 2001/83 modificata, che si applica al titolare di un'AIC rilasciata in base alla procedura centralizzata ai sensi dell'articolo 22 del regolamento n. 726/2004 modificato. Il citato articolo 106 bis dispone che il titolare dell'AIC garantisca «che tali informazioni siano presentate al pubblico in modo obiettivo e non fuorviante». L'articolo 24, paragrafo 5, del regolamento n. 726/2004, anch'esso applicabile ai fatti di cui al procedimento principale, e abrogato a decorrere dal 2 luglio 2012 dal regolamento n. 1235/2010, era formulato in termini analoghi a quelli del citato articolo 106 bis.

Al fine di garantire l'efficacia dell'attuazione della normativa in materia farmaceutica, questa è, del resto, accompagnata da un regime sanzionatorio. Per quanto riguarda la procedura centralizzata, il regolamento n. 726/2004 dispone, all'articolo 84, che gli Stati membri determinano il regime delle sanzioni applicabili, le quali devono essere «efficaci, proporzionate e dissuasive». Tale articolo prevede altresì la possibilità, per la Commissione, di imporre sanzioni in caso di mancato rispetto da parte del titolare dell'AIC delle condizioni previste da quest'ultima.

La procedura e le sanzioni pecuniarie sono state successivamente precisate dal regolamento n. 658/2007, il quale prevede, all'articolo 16, paragrafo 1, che la Commissione può imporre sanzioni sotto forma di ammende fino al 5% del fatturato annuo del titolare dell'AIC all'interno dell'Unione. Tra le violazioni di cui all'articolo 1, punto 1, di tale regolamento, che la Commissione può sanzionare nei casi in cui la violazione in questione possa avere importanti implicazioni per la salute pubblica nell'Unione o laddove abbia una dimensione europea per il fatto di avvenire o di manifestare i suoi effetti in più di uno Stato membro o laddove siano toccati gli interessi dell'Unione, figura la violazione dell'obbligo di garantire la completezza e accuratezza delle informazioni e dei documenti contenuti in una domanda di AIC presentata in forza del regolamento n. 726/2004 o di tutti gli altri documenti o dati forniti all'EMA in risposta agli obblighi previsti da tale regolamento.

Inoltre, ai sensi dell'articolo 28, paragrafo 4, del regolamento n. 726/2004 modificato, l'EMA e la Commissione dispongono di una competenza esclusiva a esaminare le richieste di modifica di un'AIC relative alla modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto a causa di nuovi elementi di farmacovigilanza e, se del caso, ad adottare una decisione che varia, sospende o revoca l'AIC interessata...».

umentavano la percezione dei rischi connessi all'utilizzo controverso, in modo tale da ottenere una modifica del riassunto delle caratteristiche dell'*Avastin* e l'autorizzazione ad inviare agli operatori sanitari una comunicazione per richiamare la loro attenzione su tali effetti collaterali negativi.

La Corte ha evidenziato che gli obblighi di farmacovigilanza che possono comportare misure quali la diffusione presso gli operatori sanitari e il pubblico di informazioni sui rischi legati all'uso *off-label* di un medicinale, nonché l'avvio di un procedimento presso l'EMA al fine di includere tali informazioni nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, incombono al solo titolare dell'AIC del medicinale e non ad un'altra impresa che commercializza un medicinale concorrente, coperto da un'AIC distinta. Pertanto, la circostanza che due imprese che commercializzano prodotti farmaceutici concorrenti si accordino per diffondere informazioni specificamente riferite al prodotto commercializzato da una sola di esse può costituire un indizio del fatto che tale comportamento persegue obiettivi estranei alla farmacovigilanza. Inoltre, le informazioni diffuse dovrebbero essere considerate ingannevoli qualora il giudice del rinvio accerti che mirino, da un lato, a indurre l'EMA e la Commissione in errore e ad ottenere l'aggiunta della menzione di effetti collaterali negativi nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, per consentire al titolare dell'AIC di avviare una campagna di sensibilizzazione dei medici, dei pazienti e delle altre persone interessate e, dall'altro, ad enfatizzare, in un contesto di incertezza scientifica, la percezione da parte del pubblico dei rischi connessi all'uso *off-label* dell'*Avastin*¹⁹. In tal caso, secondo la Corte, l'intesa costituirebbe una restrizione della concorrenza "per oggetto".

Infine, la Corte ha ribadito che un'intesa non può beneficiare dell'esenzione prevista dall'articolo 101, paragrafo 3, TFUE se non rispetta le condizioni previste da tale articolo, tra cui rientra il divieto di imporre restrizioni non indispensabili. Nella fattispecie, la diffusione d'informazioni ingannevoli relative ad un medicinale non può essere considerata "indispensabile" e, pertanto, un'intesa volta a diffondere informazioni di tal tipo non può beneficiare di un'esenzione²⁰.

Alla luce di quanto sopra, la Corte ha risposto alle questioni pregiudiziali sollevate dal Consiglio di Stato nel modo seguente:

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

¹⁹ Si vedano i punti 91 e 92 della sentenza.

²⁰ Si vedano i punti da 97 a 101 della sentenza.

conto del risultato di detto esame, valutandone i possibili effetti sulla struttura della domanda e dell'offerta.

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

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

4) L'articolo 101 TFUE dev'essere interpretato nel senso che una siffatta intesa non può giovare dell'esenzione prevista al paragrafo 3 di tale articolo...”.