



Avastin/Lucentis. La Corte di Giustizia giudica conforme al diritto europeo la presa in carico da parte del Servizio Sanitario Nazionale dell'utilizzo *off-label* dell'*Avastin*

📅 26/11/2018

📌 SOCIETÀ, DIRITTO EUROPEO E DELLA CONCORRENZA, FARMACEUTICO E LIFE SCIENCES

Roberto A. Jacchia

Il 21 novembre 2018 la Corte di Giustizia dell'Unione Europea si è

pronunciata nella Causa C-29/17, *Novartis Farma*, circa la compatibilità con il diritto dell'Unione¹ dell'iscrizione

¹ Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GUUE L 311 del 28.11.2001), come modificata dalla Direttiva 2012/26/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 25 ottobre 2012, per quanto riguarda la farmacovigilanza (GUUE L 299 del 27.10.2012); il Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali (GUUE L 136 del 30.04.2004), come modificato dal Regolamento (UE) n. 1027/2012, del Parlamento europeo e del Consiglio, del 25 ottobre 2012, per quanto riguarda la farmacovigilanza (GUUE L 316 del 14.11.2012); la Direttiva 89/105/CEE del



dell'utilizzo *off label* del medicinale *Avastin* nell'elenco dei medicinali erogati a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

La domanda di pronuncia pregiudiziale era stata presentata dal Consiglio di Stato nell'ambito di una controversia tra l'impresa farmaceutica *Novartis Farma Spa* (Novartis) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), in merito alla legittimità delle decisioni con le quali quest'ultima aveva incluso nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN il medicinale *Avastin*, per impieghi terapeutici che non figuravano nella sua autorizzazione all'immissione in commercio (AIC).

L'impresa *Roche Italia* (Roche) è titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio per il farmaco *Avastin*, destinato al trattamento di alcuni tumori. Novartis è invece titolare dell'AIC per il farmaco *Lucentis*, autorizzato con procedura centralizzata dalla

Commissione Europea e dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) per il trattamento di una grave malattia oftalmica (*Age-related Macular Degeneration-AMD*). Nonostante l'AIC dell'*Avastin* non copra tale patologia, il farmaco viene spesso prescritto anche per il suo trattamento, in quanto meno costoso del *Lucentis*. I due medicinali differiscono dal punto di vista strutturale e farmacologico, in quanto contenenti principi attivi differenti, nonché per il loro confezionamento e il loro prezzo unitario².

Nel giugno 2014, con determina n. 622, l'AIFA aveva inserito l'impiego *off-label* dell'*Avastin* nell'elenco dei medicinali erogabili a carico del SSN, ai sensi dell'articolo 1, comma 4 *bis*, del Decreto Legge n. 536/1996³, con il rispetto di determinate condizioni. In particolare, il riconfezionamento dell'*Avastin* doveva essere effettuato da farmacie autorizzate, ed i pazienti ai quali gli ospedali somministrano il medicinale

Consiglio del 21 dicembre 1988 riguardante la trasparenza delle misure che regolano la fissazione dei prezzi delle specialità per uso umano e la loro inclusione nei regimi nazionali di assicurazione malattia (GUUE L 40 dell' 11.02.1989).

² Punti 21-22 della sentenza: "... *Benché fondati sulla stessa tecnologia, tali medicinali contengono principi attivi differenti, denominati «ranibizumab» per il Lucentis e «bevacizumab» per l'Avastin. Quest'ultimo è commercializzato in fiale da 4 millilitri (ml). Il Lucentis è venduto sotto forma di soluzione iniettabile [2,3 milligrammi (mg) per 0,23 ml di soluzione] utilizzabile mediante iniezione diretta nell'occhio (in prosieguo: «uso intravitreale»), una sola volta e al dosaggio di 0,5 mg al mese. L'Avastin è sovente prescritto per il trattamento di patologie oculari che non sono indicate nell'AIC (uso «off-label»). Per poter essere utilizzato a tal fine, l'Avastin deve essere estratto dalla fiala di origine e frazionato in siringhe monouso, da 0,1 ml ciascuna, per iniezione intravitreale. L'Avastin in tal modo riconfezionato ai fini dell'uso oftalmico costa al SSN EUR 82 per dose, il Lucentis, EUR 902...*".

³ L'articolo 1 del Decreto Legge del 21 ottobre 1996, n. 536, recante "Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996", convertito dalla legge del 23 dicembre 1996, n. 648, come modificato dal decreto legge del 20 marzo 2014, n. 36, convertito dalla legge del 16 maggio 2014, n. 79, dispone quanto segue: "... 4. *Qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, a partire dal 1° gennaio 1997, i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione unica del farmaco conformemente alle procedure ed ai criteri adottati dalla stessa. L'onere derivante dal presente comma, quantificato in lire 30 miliardi per anno, resta a carico del Servizio sanitario nazionale nell'ambito del tetto di spesa programmato per l'assistenza farmaceutica.*

4 bis. Anche se sussista altra alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati, previa valutazione dell'[AIFA], sono inseriti nell'elenco di cui al comma 4, con conseguente erogazione a carico del [SSN], i medicinali che possono essere utilizzati per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza. In tal caso l'AIFA attiva idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti e assume tempestivamente le necessarie determinazioni...".

così riconfezionato dovevano ricevere informazioni adeguate, inclusa quella sull'esistenza di alternative terapeutiche⁴. La determina n. 622/2014 era stata poi modificata dalla determina n. 79 del 30 gennaio 2015 per quanto riguardava le modalità di somministrazione, disponendosi che questa non era più riservata ai soli centri oculistici ad alta specializzazione presso ospedali pubblici individuati dalle Regioni, ma a tutti i centri ospedalieri ad alta specializzazione.

Contro le determinazioni dell'AIFA, Novartis, in quanto titolare dell'AIC relativa a *Lucentis*, si era rivolta al Tribunale Amministrativo Regionale (TAR) del Lazio, che aveva rigettato il ricorso. Novartis aveva quindi proposto appello dinanzi al Consiglio di Stato, sostenendo che consentire l'utilizzo *off-label* dell'*Avastin* a carico del SSN,

dichiaratamente in conformità con l'articolo 1, comma 4 *bis*, del Decreto Legge n. 536/1996, era incompatibile con la normativa dell'Unione. In particolare, Novartis aveva prospettato che tale disposizione, generalizzando la possibilità di utilizzare un farmaco al di là delle condizioni previste dall'AIC, pur in presenza di un'alternativa terapeutica per ragioni esclusivamente finanziarie, e senza che l'uso *off-label* su vasta scala del medicinale di prezzo inferiore sia stato preceduto da un'analisi dell'inefficacia dei medicinali disponibili, contrasterebbe con il carattere vincolante dell'AIC, derivante dall'articolo 6, paragrafo 1, della Direttiva 2001/83⁵ e sarebbe inoltre incompatibile con la Direttiva 89/105⁶. Secondo Novartis, l'articolo 1, comma 4 *bis*, del Decreto Legge n. 536/96, nell'attribuire all'AIFA la competenza ad attivare "... idonei strumenti di monitoraggio a tutela della

⁴ L'articolo 1 della determina n. 622/2014 dispone quanto segue: "... L'erogazione del medicinale bevacizumab – (*Avastin*) deve essere effettuata secondo le seguenti condizioni, finalizzate alla tutela del paziente nell'uso del suddetto farmaco per un'indicazione non registrata:

- a) allo scopo di garantire la sterilità, il confezionamento in monodose del farmaco bevacizumab per l'uso intravitreale dovrà essere effettuato esclusivamente da parte di farmacie ospedaliere in possesso dei necessari requisiti, nel rispetto delle norme di buona preparazione;
- b) la somministrazione del bevacizumab per uso intravitreale dovrà essere riservata a centri oculistici ad alta specializzazione presso ospedali pubblici individuati dalle Regioni;
- c) la somministrazione del farmaco potrà avvenire solo previa sottoscrizione da parte del paziente del consenso informato che contenga le motivazioni scientifiche accompagnate da adeguate informazioni sull'esistenza di alternative terapeutiche approvate seppur ad un costo più elevato a carico del SSN;
- d) attivazione di un registro di monitoraggio al quale sia allegata la scheda di segnalazione delle reazioni avverse..."

Ai sensi dell'articolo 3 della determina n. 622/2014, "... La prescrizione del farmaco, a carico del Servizio Sanitario Nazionale, da parte dei centri utilizzatori deve essere effettuata per singolo paziente mediante la compilazione della scheda di prescrizione informatizzata, secondo le indicazioni sul sito <https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/>, che costituiscono parte integrante della presente determinazione..."

L'articolo 4 della determina n. 622/2014 prevede che: "... L'AIFA si riserva di assumere ogni diversa valutazione e ogni più opportuna determinazione a tutela della sicurezza dei pazienti, in applicazione dell'articolo 1, comma 4-bis [del decreto legge n. 536/1996], a seguito dell'analisi dei dati raccolti attraverso il suddetto monitoraggio o di ogni ulteriore evidenza scientifica che dovesse rendersi disponibile..."

⁵ 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). Ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 1, della suddetta Direttiva, "... Nessun medicinale può essere immesso in commercio in uno Stato membro senza un'autorizzazione all'immissione in commercio delle autorità competenti di detto Stato membro rilasciata a norma della presente direttiva oppure senza un'autorizzazione a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 in combinato disposto con il regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico e con il regolamento (CE) n. 1394/2007..."

⁶ Direttiva 89/105/CEE del Consiglio del 21 dicembre 1988 riguardante la trasparenza delle misure che regolano la fissazione dei prezzi delle specialità per uso umano e la loro inclusione nei regimi nazionali di assicurazione malattia (GUUE L 40 dell'11.02.1989).

sicurezza dei pazienti e [ad assumere] tempestivamente le necessarie determinazioni...”, rischiava di legittimare interferenze a livello nazionale con gli ambiti di competenza riservati all’EMA dal Regolamento n. 726/2004⁷. Infine, Novartis riteneva che il riconfezionamento dell’*Avastin* non fosse conforme alle condizioni previste dalla normativa dell’Unione per beneficiare dell’esenzione accordata ai medicinali preparati in farmacia dall’articolo 3, punto 1, della Direttiva 2001/83⁸.

In tale contesto, il Consiglio di Stato aveva deciso di sospendere il procedimento e di rivolgersi alla Corte di Giustizia al fine di sentir accertare se le misure nazionali controverse, che fissano le condizioni alle quali l’*Avastin* riconfezionato per la somministrazione a pazienti e per indicazioni terapeutiche in ambito oftalmico non coperte dalla sua AIC viene erogato, per motivi economici, a carico del regime nazionale di rimborso, arrechino pregiudizio all’effetto utile della Direttiva 89/105 e della Direttiva 2001/83 nonché alle competenze attribuite all’Unione

nell’ambito della procedura centralizzata istituita dal Regolamento n. 726/2004. In particolare, il Consiglio di Stato ha domandato se: (i) ai sensi dell’articolo 3, punto 1, della Direttiva 2001/83, l’*Avastin*, dopo essere stato riconfezionato in base alle condizioni stabilite dalle misure nazionali controverse, possa rientrare nell’ambito di applicazione di tale Direttiva; (ii) delle misure nazionali, che stabiliscono le condizioni alle quali l’*Avastin* può essere riconfezionato ai fini del suo impiego per indicazioni terapeutiche in ambito oftalmico non coperte dalla sua AIC, siano in contrasto con gli articoli 5⁹ e 6 della Direttiva 2001/83; (iii) se l’articolo 1, comma 4 *bis*, del Decreto Legge n. 536/96, che autorizza l’AIFA a monitorare medicinali come l’*Avastin*, il cui impiego per un uso *off-label* è posto a carico finanziario del SSN e, se del caso, ad adottare provvedimenti per la tutela della sicurezza dei pazienti, leda le competenze esclusive dell’EMA relative ai medicinali soggetti alla procedura centralizzata previste dagli articoli 3, 25 e 26¹⁰ del Regolamento n. 726/2004¹¹.

⁷ 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).

⁸ Ai sensi dell’articolo 3, punti 1 e 2, della Direttiva 2001/83, “... *La presente direttiva non si applica a quanto segue:*

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

2) *ai medicinali preparati in farmacia in base alle indicazioni di una farmacopea e destinati ad essere forniti direttamente ai pazienti che si servono in tale farmacia (detti formula officinale)...*”.

⁹ L’articolo 5, paragrafo 1, della Direttiva 2001/83 prevede che “... *uno Stato membro può, conformemente alla legislazione in vigore e per rispondere ad esigenze speciali, escludere dall’ambito di applicazione della presente direttiva i medicinali forniti per rispondere ad un’ordinazione leale e non sollecitata, elaborati conformemente alle prescrizioni di un operatore sanitario autorizzato e destinati ad un determinato paziente sotto la sua personale e diretta responsabilità...*”.

¹⁰ In conformità all’articolo 3, paragrafo 1, del Regolamento 764/2004, “... [n]essun medicinale contemplato nell’allegato può essere immesso in commercio [nell’Unione] senza un[AIC] rilasciata [dall’Unione] secondo il disposto del presente regolamento...”. Il punto 1 di tale allegato include i medicinali derivanti da determinati procedimenti biotecnologici.

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

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

¹¹ Il Consiglio di Stato ha altresì chiesto se l’articolo 1, paragrafo 3, della Direttiva 89/105, secondo il quale nessun elemento di tale direttiva consente la commercializzazione di un medicinale per il quale non sia stata rilasciata l’AIC prevista all’articolo 6 della Direttiva 2001/83, debba essere interpretato nel senso che esso osta a misure nazionali come quelle in causa nel procedimento principale. Tenuto

La Corte di Giustizia ha preliminarmente ricordato che il diritto dell'Unione non pregiudica la competenza degli Stati Membri a configurare autonomamente i loro sistemi previdenziali e di rimborso e ad adottare norme miranti a disciplinare il consumo dei prodotti farmaceutici salvaguardando l'equilibrio finanziario dei loro sistemi sanitari¹². L'organizzazione e la gestione dei servizi sanitari, come pure l'assegnazione delle risorse loro destinate, rientrano nella sfera di competenza degli Stati Membri. Il diritto dell'Unione in materia farmaceutica non pregiudica le competenze delle autorità degli Stati Membri in materia di fissazione dei prezzi dei medicinali né quelle relative all'inclusione dei medesimi nell'ambito d'applicazione dei regimi nazionali di rimborso, in base a determinate condizioni sanitarie, economiche e sociali.

Nel rispondere alla prima questione, la Corte ha osservato che l'articolo 3, punti 1 e 2, della Direttiva 2001/83, prevede delle deroghe alla sua applicazione riguardo ai medicinali preparati in farmacia, sia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente, sia in base alle indicazioni di una farmacopea per la fornitura diretta ai pazienti che si servono della farmacia. Pertanto, per ricadere nell'ambito di applicazione della Direttiva 2001/83, il prodotto deve, da un lato, rispondere ai requisiti fissati dall'articolo 2, paragrafo 1¹³, di tale Direttiva, e, dall'altro, non

ricadere in una delle deroghe espressamente previste dal suo articolo 3¹⁴. Secondo la Corte, è il carattere industriale del modo di produzione di un medicinale che determina se esso ricada o meno nell'ambito di applicazione della Direttiva 2001/83. L'esclusione dall'ambito di applicazione della Direttiva 2001/83 prevista dal suo articolo 3 riguarda esclusivamente i medicinali "preparati" in farmacia, ossia quelli allestiti nella farmacia, cioè le formulazioni magistrali e le formule officinali. La Corte ha osservato che il medicinale *Avastin* non rientra in tali categorie, in quanto prodotto non già in farmacie aperte al pubblico oppure ospedaliere, e bensì in modo industriale nei laboratori dell'impresa Roche, titolare della sua AIC. Inoltre, le operazioni di riconfezionamento dell'*Avastin* effettuate conformemente alle misure nazionali controverse non ne modificano in modo sostanziale la composizione, la formulazione od altri elementi essenziali e, pertanto, non sono equiparabili alla "preparazione" di un nuovo medicinale derivato dall'*Avastin* attraverso una formula magistrale o una formula officinale. Di conseguenza, esse non possono ricadere nell'ambito di applicazione dell'articolo 3 della Direttiva 2001/83¹⁵. L'applicazione di tale articolo alla fattispecie in esame priverebbe di ogni effetto utile numerose disposizioni della Direttiva 2001/83 volte a garantire il controllo dei medicinali lungo l'intera catena distributiva¹⁶.

conto delle risposte fornite alle altre questioni, la Corte di Giustizia ha ritenuto non necessario rispondere a tale questione.

¹² Si veda CGUE 22.04.2010, Causa C-62/09, *Association of the British Pharmaceutical Industry*, punto 36.

¹³ L'articolo 2, paragrafo 1, della Direttiva 2001/83 prevede che tale Direttiva si applica ai medicinali per uso umano destinati ad essere immessi in commercio negli Stati Membri, preparati industrialmente o nella cui fabbricazione intervenga un processo industriale.

¹⁴ Si veda CGUE 16.07.2015, Cause riunite C-544/13 e C-545/13, *Abcur*, punti 38 e 39.

¹⁵ Punti 57-58 della sentenza in esame.

¹⁶ Punti 61-64 della sentenza: "... In tal senso, l'articolo 6, paragrafo 1, secondo comma, di quest'ultima stabilisce espressamente che «[q]uando per un medicinale è stata rilasciata [un'AIC] iniziale (...), ogni ulteriore dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e presentazione, nonché le variazioni ed estensioni sono parimenti autorizzati (...) o sono inclusi nell'[AIC] iniziale. Tutte le [AIC] in questione sono considerate facenti parte della stessa [AIC] globale».

Allo stesso modo, l'articolo 40, paragrafo 2, secondo comma, della direttiva 2001/83 prevede che l'autorizzazione di fabbricazione, richiesta sia per la fabbricazione totale o parziale sia per le operazioni di divisione, di confezionamento o di presentazione di un medicinale, non è richiesta

Con riguardo alla compatibilità delle misure nazionali controverse con gli articoli 5 e 6 della Direttiva 2001/83, la Corte ha innanzitutto ricordato che la normativa dell'Unione in materia di prodotti farmaceutici non vieta né la prescrizione di un medicinale *off-label*, né il suo riconfezionamento ai fini di tale uso, ma subordina dette operazioni al rispetto di determinate condizioni¹⁷. Tra queste, vi sono l'obbligo di possedere un'AIC e un'autorizzazione di fabbricazione.

Per quanto riguarda l'immissione in commercio del medicinale, l'articolo 6, paragrafo 1, primo comma, della Direttiva 2001/83 prevede che nessun medicinale possa essere immesso in commercio in uno Stato Membro senza che un'AIC sia stata rilasciata dall'Autorità nazionale competente in conformità a tale Direttiva, oppure senza che un'autorizzazione sia stata rilasciata in conformità alla procedura centralizzata prevista dal Regolamento n. 726/2004¹⁸. Ai sensi del secondo comma di tale articolo, quando per un medicinale è stata rilasciata una

AIC iniziale ai sensi del primo comma, ogni ulteriore dosaggio, formulazione farmaceutica, via di somministrazione e presentazione, nonché le loro variazioni ed estensioni, sono parimenti autorizzati ai sensi del primo comma o sono inclusi nell'AIC iniziale. La Corte ha ribadito che il riconfezionamento dell'*Avastin* per i fini del suo uso *off-label* per il trattamento di patologie oculari non necessita di una nuova AIC, purché tale operazione non determini una modifica del medicinale e sia effettuata unicamente sulla base di ricette mediche individuali¹⁹.

L'operazione di riconfezionamento dell'*Avastin* si colloca infatti a valle dell'immissione in commercio del medicinale, dopo che un medico ne ha prescritto l'impiego specifico per uno specifico paziente, mediante una ricetta individuale. Pertanto, nel caso in esame, il riconfezionamento dell'*Avastin* alle condizioni previste dalle misure nazionali in questione non necessita di un'AIC, purché in base alla prescrizione di un medico mediante una ricetta individuale e purché l'operazione sia stata effettuata da un farmacista per la somministrazione del medicinale in ambito ospedaliero²⁰.

qualora dette operazioni siano «eseguit[e] soltanto per la fornitura al dettaglio, da farmacisti in farmacia, o da altre persone legalmente autorizzate negli Stati membri ad eseguire dette operazioni». Questa disposizione derogatoria sarebbe dunque superflua laddove l'articolo 3 della direttiva 2001/83 dovesse comportare l'esclusione dall'ambito di applicazione di tale direttiva e, quindi, dall'obbligo di ottenere un'AIC e un'autorizzazione di fabbricazione, di un medicinale che, dopo essere stato immesso in commercio e fabbricato conformemente alle prescrizioni della direttiva medesima, sia stato riconfezionato a condizioni rispondenti ai criteri di cui all'articolo 40, paragrafo 2, secondo comma, della medesima direttiva.

*Per quanto riguarda il sistema di farmacovigilanza, si deve ancora sottolineare che, ai sensi dell'articolo 101, paragrafo 1, secondo comma, della direttiva 2001/83, «[detto 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 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». Questa disposizione sarebbe privata di effetto utile se l'articolo 3 della direttiva 2001/83 potesse essere applicato ad un'operazione di riconfezionamento diretta a consentire l'uso «off-label» dell'*Avastin* alle condizioni previste dalle misure nazionali in causa nel procedimento principale, in tal modo sottraendo siffatto uso all'ambito di applicazione della direttiva stessa, incluse le sue disposizioni in materia di farmacovigilanza...».*

¹⁷ Si veda CGUE 23.01.2018, Causa C-179/16, *F. Hoffmann-La Roche e a.*, punto 59.

¹⁸ Si veda CGUE 23.01.2018, Causa C-179/16, *F. Hoffmann-La Roche e a.*, punto 53. Si veda altresì CGUE 29.03.2012, Causa C-185/10, *Commissione/Polonia*, punto 26.

¹⁹ Si veda CGUE 11.04.2013, Causa C-535/11, *Novartis Pharma*, punto 42.

²⁰ Condizioni che spetta al giudice del rinvio verificare. Va specificato che le determinate dell'AIFA controverse avevano ad oggetto medicinali risultanti dal riconfezionamento, eseguito in farmacia nel rispetto delle condizioni stabilite dalle stesse determinate, di fiale di *Avastin* in siringhe contenenti unicamente la dose necessaria per eseguire una singola iniezione intravitreale. Le siringhe così preparate venivano consegnate ai centri ospedalieri per essere poi somministrate ai pazienti.

Per quanto riguarda la fabbricazione, l'articolo 40 della Direttiva 2001/83²¹ prevede che l'autorizzazione di fabbricazione non sia richiesta per le preparazioni, le suddivisioni, i cambiamenti di confezione o di presentazione, eseguiti soltanto ai fini della fornitura al dettaglio dei medicinali, da farmacisti in farmacia o da altri soggetti legalmente autorizzati negli Stati Membri ad eseguire dette operazioni. Di conseguenza, qualora le operazioni di fabbricazione non siano eseguite a tali fini, i farmacisti non sono dispensati dall'obbligo di detenere l'autorizzazione di fabbricazione²². Alla luce di ciò, nella fattispecie in esame la Corte ha ritenuto non necessaria una nuova autorizzazione di fabbricazione, qualora l'Avastin sia, sulla base di una ricetta individuale, riconfezionato ai fini del suo uso *off-label* da parte di una farmacia, a ciò debitamente abilitata, in vista della sua somministrazione in ambito ospedaliero²³.

La Corte ha infine sottolineato che il sistema di farmacovigilanza previsto dal Regolamento n. 726/2004 si estende anche agli usi *off-label* del medicinale²⁴. Trattandosi di un farmaco soggetto alla procedura centralizzata, la farmacovigilanza è esercitata dalle Autorità nazionali competenti (come l'AIFA) e dall'EMA, la quale ne assicura il coordinamento. Di conseguenza, il Regolamento non osta a una misura nazionale che autorizza l'AIFA a monitorare medicinali come l'Avastin, il cui uso *off-label* è posto a carico finanziario del SSN, e, se del caso, ad adottare provvedimenti necessari alla salvaguardia della sicurezza dei pazienti.

Alla luce di quanto sopra, la Corte di Giustizia ha dichiarato che:

“...1) L'articolo 3, punto 1, 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, come modificata dalla direttiva 2012/26/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 25 ottobre 2012, deve essere interpretato nel senso che l'Avastin, dopo essere stato riconfezionato alle condizioni stabilite dalle misure nazionali in causa nel procedimento principale, rientra nell'ambito di applicazione della direttiva 2001/83, come modificata dalla direttiva 2012/26.

2) L'articolo 6 della direttiva 2001/83, come modificata dalla direttiva 2012/26, deve essere interpretato nel senso che esso non osta a misure nazionali come quelle in causa nel procedimento principale, che stabiliscono le condizioni alle quali l'Avastin può essere riconfezionato ai fini del suo impiego per indicazioni terapeutiche in ambito oftalmico non coperte dalla sua autorizzazione all'immissione in commercio.

3) Gli articoli 3, 25 e 26 del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali, come modificato dal regolamento (UE) n. 1027/2012 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 25 ottobre 2012, devono

²¹ A termini dell'articolo 40, paragrafi 1 e 2, della Direttiva 2001/83, “... 1. Gli Stati membri prendono tutte le opportune disposizioni affinché la fabbricazione dei medicinali sul loro territorio sia subordinata al possesso di un'autorizzazione. L'autorizzazione deve essere richiesta anche se i medicinali fabbricati sono destinati all'esportazione.

2. L'autorizzazione di cui al paragrafo 1 è richiesta sia per la fabbricazione totale o parziale sia per le operazioni di divisione, di confezionamento o di presentazione.

Tale autorizzazione non è richiesta per le preparazioni, le divisioni, i cambiamenti di confezione o di presentazione, eseguiti soltanto per la fornitura al dettaglio, da farmacisti in farmacia, o da altre persone legalmente autorizzate negli Stati membri ad eseguire dette operazioni...”.

²² Si veda CGUE 28.06.2012, Causa C-7/11, Caronna, punto 35; CGUE 11.04.2013, Causa C-535/11, Novartis Pharma, punti 51-52.

²³ Circostanze la cui verifica compete ai giudici nazionali.

²⁴ Punto 84 della sentenza.

essere interpretati nel senso che essi non ostano ad una misura nazionale che – come quella risultante dall’articolo 1, comma 4 bis, del decreto legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante « Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l’anno 1996 », convertito dalla legge del 23 dicembre 1996, n. 648, come modificato dal decreto legge del 20 marzo 2014, n. 36, convertito dalla legge del 16 maggio 2014, n. 79 – autorizza l’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) a monitorare medicinali come l’Avastin, il cui impiego per un uso non coperto dall’autorizzazione all’immissione in commercio («off-label») è posto a carico finanziario del Servizio Sanitario Nazionale (Italia) e, se del caso, ad adottare provvedimenti necessari alla salvaguardia della sicurezza dei pazienti...».

La Corte di Giustizia si è sostanzialmente allineata alle Conclusioni dell’Avvocato Generale *Saugmandsgaard Øe* nella medesima causa, il quale si era espresso in favore dell’ammissibilità per il diritto dell’Unione del rimborso a carico del Servizio Sanitario Nazionale dell’utilizzo *off-label* dell’*Avastin*²⁵.

Va inoltre ricordato che nel febbraio 2014 l’Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato (AGCM) aveva sanzionato le imprese Roche e Novartis per aver posto in essere un’intesa volta a ridurre l’utilizzo in ambito oftalmico del medicinale *Avastin* e ad incrementare quello del *Lucentis*. Sulla questione, era stata chiamata ad esprimersi la Corte di Giustizia che, con la sentenza resa nella Causa *F.Hoffmann – La Roche e a. del*

gennaio 2018²⁶, aveva giudicato che un’intesa tra due imprese che commercializzano due medicinali concorrenti, avente ad oggetto, in un contesto di incertezza scientifica, la diffusione presso l’EMA, gli operatori sanitari ed il pubblico, di informazioni potenzialmente ingannevoli sugli effetti collaterali avversi dell’uso *off-label* di uno di tali medicinali al fine di ridurre la pressione concorrenziale che esso esercitava sull’altro, costituiva una restrizione della concorrenza “per oggetto”²⁷. La causa è stata recentemente restituita al Consiglio di Stato che, tuttavia, nella decisione di merito, potrebbe tenere conto della decisione della Commissione del dicembre 2017, con cui essa ha chiuso il primo caso di procedura d’infrazione avviata ai sensi del Regolamento (CE) n. 658/2007²⁸ senza imposizione di sanzioni, riguardante il Gruppo Roche ed, in particolare, anche l’*Avastin*²⁹, e della sentenza della Corte nella Causa C-29/17, *Novartis Farma*, frattanto intervenute.

Per maggiori informazioni sulla vicenda *Avastin/Lucentis*, si vedano i nostri precedenti contributi intitolati “*La vicenda Avastin/Lucentis prossima all’epilogo. Un’infrazione antitrust che potrebbe trovarsi senza oggetto*”³⁰, “*Continua la saga Avastin/Lucentis. L’Avvocato Generale Saugmandsgaard Øe si esprime in favore dell’ammissibilità per il diritto dell’Unione del rimborso a carico del Servizio Sanitario Nazionale dell’utilizzo off-label dell’Avastin*”³¹ e “*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*”³².

²⁵ Si veda il nostro precedente contributo, disponibile al seguente [LINK](#).

²⁶ CGUE 23.01.2018, Causa C-179/16, *F. Hoffmann-La Roche e a.*

²⁷ Per un’analisi di tale sentenza, si veda il nostro precedente contributo, disponibile al seguente [LINK](#).

²⁸ 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.

²⁹ Si veda il nostro precedente contributo intitolato “*La Commissione Europea ha chiuso la prima procedura formale d’infrazione per presunte violazioni degli obblighi di farmacovigilanza*”, disponibile al seguente [LINK](#).

³⁰ Disponibile al seguente [LINK](#).

³¹ Disponibile al seguente [LINK](#).


³² Disponibile al seguente [LINK](#).



Roberto A. Jacchia

PARTNER

 r.jacchia@dejalex.com

 +39 02 72554.1

 Via San Paolo 7
20121 - Milano

MILANO

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

ROMA

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

BRUXELLES

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

MOSCOW

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

