

Caso Avastin/Lucentis

La regolazione del commercio dei farmaci, tra tutela della salute e vincoli di spesa pubblica

Di Serena Sileoni

1. Il casus belli

Il bene-medicina è considerato un bene particolare, non equiparabile, da un punto di vista della percezione pubblica, agli altri beni. La sua funzione curativa lo fa infatti apparire non solo un bene economico, ma un vero e proprio bene vitale, la cui fruibilità da parte degli individui, finché essi si trovano a vivere in una forma di Stato sociale, deve essere – secondo la maggioranza degli ordinamenti giuridici – garantita a tutti.

Per tale motivo, il commercio e la distribuzione dei medicinali sono fortemente regolati dalla mano pubblica, con l'obiettivo dichiarato di tutelare la salute degli individui, riconosciuta come diritto fondamentale dalle Costituzioni contemporanee e dai più importanti trattati internazionali.¹

Questa tutela passa, in un sistema sanitario 'a prestazione', sia dalla garanzia della sicurezza del medicinale sia dalla sua commercializzazione a un prezzo che comporti il minor esborso di denaro per lo Stato.

Rispetto a una diffusa opinione secondo cui il "mercato" farmaceutico, se così può definirsi, è alla mercé delle scelte aziendali, la realtà degli ordinamenti giuridici è, piuttosto, quella di una forte regolazione del settore che limita tali scelte a quelle iniziali di investimento, impegnando successivamente le case farmaceutiche al rispetto di numerosi vincoli legali e economici che rendono, appunto, quello farmaceutico un mercato in senso improprio, o comunque un mercato fortemente regolato dove molteplici attori istituzionali, in un sistema multilivello di tutela della salute, intervengono a verificare, certificare, approvare, autorizzare, controllare, sanzionare i comportamenti delle aziende produttrici.

Tale concezione del "mercato farmaceutico" è da tempo condivisa dall'Autorità garante della concorrenza, che, riconoscendo "una forte interdipendenza fra i diversi interessi economici e sociali dei numerosi agenti coinvolti (imprese farmaceutiche, Sistema sanitario nazionale, ordine dei medici e dei farmacisti, pazienti)",

¹ Cfr. art. 25 *Dichiarazione universale dei diritti dell'uomo*, dove si parla peraltro espressamente del diritto alle cure mediche, art. 12 del *Patto internazionale sui diritti economici, sociali e culturali*, art. 35 *Carta europea dei diritti fondamentali*, in cui anche in questo caso si parla espressamente di diritto ad ottenere cure mediche alle condizioni stabilite dalle legislazioni e prassi nazionali, art. 2 della *Convenzione europea dei diritti dell'uomo* che, pur riferendosi al diritto alla vita, è stato interpretato dalla Corte anche come diritto alla salute (v. ad esempio *Powell vs Royaume-Uni*, n. 45305/99).

KEY FINDINGS

- La decisione dell'Antitrust che nel febbraio 2014 ha condannato due case farmaceutiche per condotta anticoncorrenziale rischia di essere un'accusa di inefficienza di un sistema estremamente regolato e vigilato.
- Il settore farmaceutico è fortemente vincolato dalle decisioni delle autorità pubbliche volte a non solo a tutelare la salute pubblica ma anche a controllare la composizione della domanda ed il prezzo del farmaco, dal momento che lo Stato veste sia i panni di regolatore a tutela di un bene meritorio, sia di terzo pagante.
- Il caso Avastin/Lucentis rappresenta un casus belli di enorme rilevanza teorica, utile a verificare l'efficacia della regolazione di un settore in cui i vincoli di spesa pubblica rischiano di essere inconciliabili con la pretesa di universalità del diritto alla salute.

Serena Sileoni è Vice-Direttore Generale dell'Istituto Bruno Leoni

riconosce la necessità, nel valutare il funzionamento dei mercati farmaceutici, del fatto che essi “non sono completamente governati dalle leggi della domanda e dell’offerta, ma da un continuo ‘intreccio’ tra l’interesse pubblico alla tutela della salute e al controllo della spesa pubblica da un lato e gli interessi economici dei vari operatori privati dall’altro”²

In un contesto così fortemente regolato, l’accusa di comportamenti anticoncorrenziali rischia di essere un’accusa di inefficienza del sistema: se ogni passaggio del processo produttivo e di commercializzazione è vagliato, come richiede la legislazione, dall’operatore pubblico, lo spazio per comportamenti scorretti compromette la credibilità stessa delle regole e dei soggetti chiamati a farle rispettare.

La decisione dell’Antitrust che nel febbraio 2014³ ha condannato due case farmaceutiche per intesa orizzontale merita, da questo punto di vista, un’analisi approfondita.

La vicenda è molto complessa, proprio perché complesso è il settore amministrativo in cui si inserisce. Norme sugli standard di sperimentazione, sull’autorizzazione al commercio e sulla farmacologia si sovrappongono, in questo caso, a quelle sull’uso e la rimborsabilità *off-label* dei farmaci, ed entrambe le tipologie toccano aspetti delicati quali la sicurezza terapeutica, il diritto alla salute e la capacità di spesa pubblica. Anzi, si può pacificamente sostenere che la complessa mole di strumenti regolatori e di soggetti istituzionali competenti sul settore sanitario-farmaceutico si giustifica proprio nell’esigenza di trovare il giusto bilanciamento tra questi tre aspetti. Aspetti ben noti alle autorità nazionali e – nel caso italiano – anche europee, sia di vigilanza che giurisdizionali, ma meno note all’Antitrust, la quale, da autorità di garanzia della concorrenza, non ha e non può avere conoscenza delle questioni attinenti alla farmacologia e alla farmacovigilanza.

Il caso Avastin/Lucentis rappresenta un *casus belli* di enorme rilevanza sia pratica – per la diffusione e la serietà delle malattie che curano – sia teorica, per verificare l’efficacia della regolazione del settore farmaceutico. Prima di esaminarne gli aspetti salienti, è necessario ripercorrere sia la legislazione in materia di commercializzazione dei farmaci che le competenze dell’Antitrust. Ci soffermeremo, naturalmente, sulla legislazione italiana rilevante per il caso in questione.

2. La disciplina della commercializzazione dei farmaci in Italia

La commercializzazione dei farmaci, come detto, sottosta a una complessa regolamentazione finalizzata a garantire la tutela del diritto alla salute. In un sistema, come quello italiano, che garantisce l’universalità del diritto alle cure, assicurare la tutela del diritto alla salute vuol dire sia verificare l’appropriatezza e sicurezza dei farmaci prima e durante la loro commercializzazione, sia consentire la sostenibilità per la spesa pubblica del costo del farmaco, senza annullare il ritorno degli investimenti delle aziende produttrici. E’ il caso di sottolineare fin da ora che la sostenibilità del costo non dipende tanto dalla capacità di spesa privata, quanto dalla capacità di spesa pubblica, dacché, per lo più, il costo dei farmaci è coperto dalle casse pubbliche, in Italia da quelle regionali.

Pertanto, si possono distinguere due procedure preliminari all’immissione dei farmaci sul mercato, la prima, destinata a verificare la tutela della salute pubblica, comporta effetti sull’offerta in sé dei prodotti farmaceutici; la seconda, finalizzata al controllo della spesa

2 Autorità garante della concorrenza e del mercato (AGCM), Indagine conoscitiva nel settore farmaceutico, provvedimento n. 2293 (IC14), 1997.

3 AGCM, provvedimento n. 24823, Roche-Novartis/Farmaci Avastin e Lucentis.

farmaceutica pubblica, ha un impatto significativo sulla domanda dei prodotti, intermediata sempre dallo Stato non in quanto regolatore, come nella prima fase, ma in quanto terzo pagante.

2.1 L'intervento pubblico destinato a garantire la tutela della salute

Prima di fissare il prezzo, un lungo iter scientifico-amministrativo, composto da fasi di ricerca, sperimentazione e verifica dei risultati, consente l'analisi dell'appropriatezza e della sicurezza terapeutica del farmaco. Perché un farmaco venga messo in commercio nella certezza che sia efficace e non sia rischioso per la salute delle persone, ne devono infatti essere sperimentati e verificati la sua proprietà curativa e gli effetti collaterali. Si tratta di una fase di qualche anno in cui il farmaco, dopo la scoperta e la brevettazione del principio attivo, viene sottoposto a prove di tecnica farmaceutica, di tossicologia e farmacologia, per valutarne l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza. All'esito di tale lunga procedura, le autorità statali sono incaricate di registrare il farmaco.⁴ In Europa, gli Stati si sono impegnati fin dagli anni Sessanta a armonizzare le loro procedure di approvazione dei farmaci cosicché sia più agevole immettere in commercio in un paese membro un farmaco già sottoposto a autorizzazione in altro paese.⁵ Inoltre, per alcune categorie di farmaci – biotecnologici e medicinali innovativi – esiste un'autorizzazione centralizzata europea rilasciata dall'EMA, l'Agenzia europea dei farmaci, valida per tutto il territorio UE.⁶

L'autorizzazione all'immissione al commercio si accompagna a un documento – Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) – che contiene le indicazioni terapeutiche, le vie e le modalità di somministrazione del farmaco. Si tratta del principale e ufficiale documento contenente le linee guida per l'uso del farmaco, che quindi verrà usato *on-label* (uso conforme all'etichetta). Tuttavia, vi sono ipotesi in cui il farmaco può essere usato al di fuori delle indicazioni contenute nel Riassunto. Si tratta del cosiddetto uso *off-label*, che consente la somministrazione di un farmaco per un uso diverso da quello per cui è stato messo in commercio. In Italia, inoltre, il decreto legge 536 del 21 ottobre del 1996, convertito in legge 648 del 23 dicembre 1996, consente la rimborsabilità dell'uso *off-label* qualora non esista valida alternativa terapeutica, sotto la responsabilità del medico che decide per tale utilizzo. In maniera peculiare rispetto a quanto avviene nel resto d'Europa, la legge prevede che le regioni, in mancanza di valida alternativa, coprano la spesa dei medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, di quelli non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e di quelli autorizzati al commercio, come detto, per un'indicazione terapeutica diversa. L'elenco di tali farmaci (cd. lista 648) viene predisposto e periodicamente aggiornato dall'Aifa. Successivi interventi normativi hanno limitato l'uso *off-label* riportandolo alle originarie intenzioni di costituire una speranza di cura, sicura sotto il profilo della sicurezza, in assenza di farmaci appropriati nel mercato nazionale.⁷

Una volta in commercio, il farmaco è comunque sottoposto a verifiche e controlli di sicurezza terapeutica, attraverso la raccolta in banche dati delle segnalazioni di effetti avversi

4 D.lgs. 219 del 24 aprile 2006, di attuazione della direttiva 2001/83/CE e della direttiva 2003/94/CE.

5 Direttive 65/65/CEE; 319/75/CEE; 39/93/CEE.

6 Regolamenti (CEE) 2309/93; (CE) 726/2004.

7 V. decreto-legge 23 del 17 febbraio 1998, convertito, con modificazioni, dalla legge 94 del 8 aprile 1998; legge 244 del 24 dicembre 2007.

che vengono inviate dagli operatori sanitari o a seguito di ulteriori ricerche.⁸ Tale attività di controllo è curata sempre dalle Agenzie del farmaco, europea e nazionali, e può portare a una revisione dell'autorizzazione o a una modifica dell'etichetta. L'attività di farmacovigilanza grava non solo sulle autorità pubbliche, ma anche sul titolare dell'AIC, che è responsabile delle attività di raccolta di ogni evento avverso di cui abbia notizia, anche quando relativo ad un uso *off-label*.

2.2 L'intervento pubblico destinato alla determinazione del prezzo

Come anticipato, preliminari alla messa in commercio sono una serie di attività di controllo e regolazione volte a verificare la sicurezza del farmaco in questione, ma anche a stabilire un prezzo-tariffa dei farmaci il cui costo viene coperto dalle casse pubbliche. Dal punto di vista del prezzo, l'effetto economico di questo regime di regolamentazione dei prezzi è la creazione di un monopsonio, ossia di una condizione, speculare al monopolio, in cui è la domanda ad essere concentrata in uno o pochi acquirenti (che così ne determinano il prezzo) mentre l'offerta risulta frammentata. Nella ricerca del prezzo "accettabile" per il monopsonio pubblico concorre infatti, più che la capacità di spesa del paziente (che entra in gioco solo in presenza di meccanismi di copayment), la capacità di spesa dello Stato, dal momento che è lo Stato a farsi carico delle spese dei medicinali che verranno o utilizzati nelle strutture sanitarie pubbliche o rimborsati a particolari categorie di soggetti che per motivi di reddito e/o tipologia di farmaco hanno diritto alle cure gratuite o parzialmente rimborsate. In Italia, il prezzo viene fissato previa negoziazione con l'impresa produttrice dall'Aifa,⁹ tenendo conto dell'inesistenza di alternative terapeutiche efficaci o ugualmente adeguate, del rapporto rischio/beneficio rispetto a farmaci già in commercio, dell'impatto economico sul sistema sanitario nazionale, del rapporto costo/terapia, della stima delle quote di mercato acquisibili, del confronto con i prezzi e i consumi degli altri paesi europei. Il mantenimento dell'equilibrio economico relativo al tetto fissato per la spesa farmaceutica convenzionata e ospedaliera viene poi garantito dall'Aifa tramite misure di ripiano nel caso di sfioramento, in particolare tramite il meccanismo del pay back. In definitiva, l'individuazione del prezzo della specialità medicinale viene largamente sottratto all'incontro fra domanda e offerta, anche nel caso di farmaci non rimborsabili,¹⁰ che sono comunque sottoposti a una serie di vincoli. La spesa effettiva viene infine sostenuta dalle regioni.

3. Il caso Avastin-Lucentis

3.1 Vicende regolatorie

Il casus belli riguarda due case farmaceutiche, Roche e Novartis, produttrici di due farmaci a molecola diversa utilizzati in ambito ospedaliero e ambulatoriale per una medesima patologia, uno *on-label* e l'altro *off-label*.

Avastin, farmaco di proprietà di Roche, è stato elaborato per la cura di gravi forme tumorali

8 Direttiva 2001/83/CE, regolamento (CE) 726/2004, regolamento (UE) 1235/2010, direttiva 2010/84/UE.

9 Decreto legge 269 del 30 settembre 2003, convertito, con modificazioni, dalla legge 326 del 24 novembre 2003.

10 Ai sensi del decreto legge 87 del 27 maggio 2005 i prezzi dei prodotti classificati in fascia C possono essere modificati in aumento soltanto nel mese di gennaio di ciascun anno dispari, previa comunicazione all'Aifa.

dell'apparato gastrointestinale, più frequenti nelle persone anziane, ed è stato autorizzato al commercio nel 2004 negli Stati Uniti e nel 2005 in Europa e in Italia. Sin dalle sue fasi iniziali Roche aveva identificato l'uso oftalmico, ritenendo tuttavia che i rischi connessi a un tale uso non ne rendessero percorribile lo sviluppo anche in tale direzione. Mentre veniva usato per la cura oncologica, veniva di nuovo riscontrato un effetto collaterale positivo in quei pazienti affetti anche da una grave patologia dell'occhio tipica dei soggetti anziani – la degenerazione maculare senile – già identificato dalla casa farmaceutica ma ritenuto non sicuro dal punto di vista terapeutico. Si diffondeva quindi, a livello internazionale, la pratica *off-label* di somministrare Avastin, in dosi e modalità diverse (uso intravitreale, ossia per iniezione oculare), per curare queste malattie dell'occhio. L'Antitrust, nella decisione finale in merito al caso, documenta il dibattito scientifico e gli studi comparativi sull'uso *off-label* di Avastin a partire dalla seconda metà del 2005, senza che Roche si attivasse per chiedere l'estensione della commercializzazione del farmaco anche per le patologie oculari, senza quindi chiedere che l'uso *off-label* divenisse *on-label*. In Italia, nel 2007 Avastin veniva inserito nella lista 648,¹¹ consentendone la rimborsabilità a carico del SSN anche per uso intravitreale.

Nel frattempo, la ricerca farmacologica ha consentito la brevettazione di un diverso farmaco – Lucentis – appositamente studiato per la degenerazione maculare. Il farmaco, brevettato da Roche e dato in licenza alla società Novartis, veniva autorizzato al commercio nel 2006 negli USA e in Europa e in Italia nel 2007, senza che fosse subito inserito – a causa di un prezzo molto elevato – tra i farmaci rimborsabili,¹² ma dovendo attendere, a tal fine, l'esito di una rinegoziazione del prezzo. Con successive delibere, Avastin veniva gradualmente cancellato dalla lista 648. Tale cancellazione, quindi, non è stata contestuale all'autorizzazione al commercio della sua alternativa terapeutica Lucentis. Difatti, con una prima determinazione del 4 marzo 2009 l'Aifa confermava il mantenimento di Avastin nella lista 648, per poi ridurlo ad alcune malattie dell'occhio e, infine, eliminarlo del tutto con determinazione del 18 ottobre 2012.

Alla base di tale progressiva cancellazione di Avastin tra i farmaci *off-label* per patologie dell'occhio stanno tre elementi: l'ingresso nel mercato di ulteriori farmaci appositi, la sentenza del Tar Lazio n. 13777 del 27 maggio 2010 e, infine, le notifiche e le integrazioni del RCP del farmaco introdotte da Ema il 30 agosto 2012. In particolare, la sentenza del Tar annullava la precedente determinazione dell'Aifa nella parte in cui prevedeva la rimborsabilità a carico del SSN di Avastin per il trattamento di patologie per le quali esistono già in commercio farmaci, come il Lucentis, appositamente registrati e rimborsati. Quanto, invece, alla modifica del RCP, nel giugno 2011 Roche, come obbligata dalla normativa europea, a seguito di una serie di eventi avversi riconducibili all'uso *off-label* di Avastin, aveva sollecitato a Ema la modifica del Rapporto chiedendo che questi fossero segnalati nella parte illustrativa degli "effetti avversi" conseguenti all'uso intravitreale. La richiesta era stata parzialmente accolta da Ema, che aveva proceduto all'integrazione del RCP non nella parte relativa agli "effetti avversi", quanto piuttosto in quella dedicata alle "avvertenze speciali e precauzioni di impegno". Inoltre, tenuto conto del fatto che "1) in base alle evidenze scientifiche allo stato esistenti le differenze in termini di eventi avversi riscontrate tra Avastin e Lucentis non sono statisticamente significative, 2) eventi avversi sistematici – cioè non limitati all'oc-

11 Aifa, determinazione del 23 maggio 2007.

12 Lucentis non è l'unico farmaco elaborato per curare i disturbi vascolari dell'occhio: altri ne esistono, ma vengono ritenuti di impiego residuale o molto più recente rispetto a quello di Lucentis, *on-label*, e Avastin, *off-label*.

chio sottoposto a iniezione, bensì interessanti la vita del paziente – sono riconducibili alle terapie anti-VEGF [antiangiogeniche] nella loro generalità”, tutti i RCP di farmaci anti-VEGF (non solo Avastin) venivano modificati avvisando della possibilità di eventi avversi di tipo sistemico, in particolare infarti, collegati alla natura anti-angiogenica dei farmaci. A seguito della decisione dell’Agenzia europea di modificare il profilo benefico/rischio di Avastin e di indicare, nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, che il medicinale non era stato formulato per uso intravitreale, l’Aifa procedeva a rimuoverlo dalla lista dei farmaci *off-label* erogabili dal SSN e inviava una comunicazione ai medici di valutare attentamente il rapporto beneficio/rischio per ogni utilizzo del farmaco, informando i pazienti dei possibili rischi legati al trattamento.

Secondo l’Antitrust, data una consistente differenza di prezzo tra i due farmaci (3.200 euro per 1 ml di Lucentis, a fronte di 135 per 1 ml di Avastin, secondo l’Antitrust), la decisione dell’Aifa di cancellare del tutto Avastin dalla lista 648 ha inciso fortemente sulla spesa sanitaria regionale, che, fino a quel momento, aveva potuto fare affidamento sull’uso *off-label* di Avastin per alcune, sempre più ridotte, tipologie di problemi all’occhio.

FIGURA 1

Percentuale di pazienti/Farmaci anti-VEGF in vasi stati UE (2012)

	Avastin	Lucentis	Macugen
Italia	[50-60%]	[35-45%]	[0-10%]
Francia	[0-10%]	[90-100%]	[0-10%]
Regno Unito	[0-10%]	[90-100%]	[0-10%]
Germania	[20-30%]	[70-80%]	[0-10%]
Spagna	[30-40%]	[55-65%]	[0-10%]

Fonte: Antitrust, decisione su Avastin Lucentis

Il sistema sanitario nazionale, secondo l’Antitrust,¹³ si è trovato a dover fronteggiare un aggravio di spese sanitarie significativo, che ha condotto alcune regioni, mentre l’uso del farmaco Avastin veniva praticamente azzerato per la cura delle patologie oculari, a garantire una temporanea erogabilità del primo farmaco all’interno delle proprie strutture sanitarie,¹⁴ sul solo presupposto della significativa differenza di prezzo a carico del SSN e dell’evidenza empirica e suffragata da alcuni studi indipendenti circa l’efficacia terapeutica di Avastin a uso oftalmico.

Dall’estromissione di Avastin dai farmaci rimborsati per la terapia di patologie oculari e dalle conseguenti reazioni da parte delle regioni, è scaturito un braccio di ferro che ha visto per protagonisti, oltre alle imprese produttrici e le regioni, anche le autorità politiche, amministrative e giurisdizionali.

Le delibere del Veneto e dell’Emilia venivano prontamente impugnate. Mentre il Tar Veneto annullava la delibera regionale ritenendo che non spettasse alle regioni, ma solo all’Aifa, determinare la rimborsabilità dei farmaci,¹⁵ il Tar Emilia sospendeva il giudizio e rinviava questione di legittimità alla Corte costituzionale, assumendo che, dal tenore legislativo, la

13 Provvedimento n. 24207 del 6 febbraio 2013.

14 Delibera giunta Emilia Romagna n. 1628/2009 e legge 24 del 22 dicembre 2009, art. 35; delibera Veneto n. 2352/2011.

15 Tar Veneto, n. 11479 ottobre 2013, confermato da Consiglio di Stato, n. 4538 del 8 settembre 2014.

regione non potesse esercitare il necessario, dovuto controllo sulla spesa sanitaria, essendo costretta a sopportare il prezzo dell'unico farmaco autorizzato senza avere possibilità di attivarsi essa stessa – stante l'inerzia della impresa produttrice – nella richiedere l'autorizzazione di altro farmaco più economico già usato *off-label*.¹⁶

Inoltre, alla delibera dell'Emilia Romagna si accompagnava un intervento legislativo della stessa regione, la quale si attribuiva il potere di prevedere l'uso di farmaci anche al di fuori delle indicazioni registrate nell'AIC quando l'estensione consentisse, a parità di efficacia e di sicurezza, una significativa riduzione della spesa farmaceutica.¹⁷ Sul punto, è intervenuta la Corte costituzionale, dichiarando l'illegittimità della norma per contrasto tra questa e le disposizioni statali espressione di principi fondamentali della materia "tutela della salute", in quanto individuante condizioni diverse rispetto a quelle stabilite dal legislatore per l'uso dei farmaci *off-label* e pertanto elusiva del ruolo che la legislazione statale attribuisce all'Agenzia Italiana del farmaco.¹⁸

Il serrato braccio di ferro non poteva non avere ricadute politiche.

Mentre in Parlamento si accumulavano interpellanze e interrogazioni sulla vicenda al ministro della salute, nel marzo 2014, un mese dopo l'intervento dell'Autorità garante della concorrenza – che esamineremo a breve – il governo modificava la disciplina della rimborsabilità dell'uso *off-label* estendendola anche ai casi in cui, benché esista un'alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati, l'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata (l'uso, cioè, *off-label*) sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza, e previa valutazione dell'Agenzia italiana del farmaco.¹⁹

Una estensione simile era stata tentata anche dal precedente ministro della salute, che – nel decreto legge 158 del 13 settembre 2012 – aveva attribuito all'Aifa la facoltà di consentire il rimborso di un farmaco fuori indicazione terapeutica quando, a giudizio di questa, nonostante la disponibilità di un medicinale appositamente autorizzato per la stessa indicazione terapeutica, la sicurezza non fosse inferiore a quella del farmaco autorizzato e qualora quest'ultimo risultasse eccessivamente oneroso.²⁰

Proprio in seguito alle pressioni politiche testimoniate da un'intensa attività di sindacato ispettivo da parte dei parlamentari, il 5 marzo 2014 il ministero della salute chiedeva al Consiglio superiore della sanità un parere sull'impiego di Avastin per la cura della degenerazione maculare senile.

Il Consiglio superiore, utilizzando l'estensione all'uso *off-label* dei farmaci appena approvata con decreto legge, si esprimeva quindi nel senso di ritenere sussistenti le condizioni per l'applicazione della nuova ipotesi di uso *off-label* rimborsato dei farmaci, stimando che i dati in possesso della comunità scientifica evidenziassero che Avastin e Lucentis, "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

16 Questione dichiarata inammissibile, per difetto di rilevanza, da Corte cost. n. 151/2014.

17 Art. 35, legge 24 del 22 dicembre 2009.

18 Corte cost., n. 8/2011.

19 Art. 3, decreto legge 36 del 20 marzo 2014.

20 Art. 11, c. 3, non convertito.

degenerazione maculare senile”.²¹ La novella legislativa, in sostanza, ha consentito prima al Consiglio superiore della sanità e poi all’Aifa²² di procedere ad autorizzare nuovamente alla rimborsabilità dell’uso *off-label* di Avastin, ai sensi, appunto, della nuova fattispecie prevista dalla legge. Essa ha così eliminato alla radice ogni dubbio dal punto di vista delle responsabilità dei vari attori in campo, ma non ha eliminato, come argomentaremo, i dubbi relativi alle motivazioni che hanno guidato tale intricato percorso e che sembrano avere più a che fare con i limiti di spesa pubblica che non con la tutela della salute.

3.2 L’intervento dell’Autorità garante della concorrenza

Nel frattempo, l’Autorità di garanzia della concorrenza e del mercato riceveva segnalazioni da parte di due associazioni di ambito sanitario (Associazione Italiana Unità dedicate autonome private di *day surgery* e Associazione oftalmologia italiana) le quali paventavano che, dietro la scelta di Roche di non chiedere l’AIC per la cura della maculopatia degenerativa, nonostante il diffuso uso che già se ne faceva, e, parallelamente, dietro l’immissione in commercio di un farmaco della Novartis molto più costoso per la cura della medesima malattia, ci fosse un’intesa tra le due società volta a impedire l’utilizzazione del farmaco meno caro. Dopo un anno di istruttoria, l’Antitrust ha condannato Novartis e Roche per intesa orizzontale a una sanzione amministrativa pecuniaria di più di 90 milioni di euro ciascuna.

Quello che, in definitiva, l’Antitrust addita a Roche è la scelta di non chiedere la registrazione del farmaco per nuove indicazioni terapeutiche che, nella prassi ospedaliera e ambulatoriale, venivano già praticate, e, a Novartis, l’aver predisposto d’intesa con Roche una strategia comunicativa volta a “enfaticizzare” i rischi derivanti dall’uso *off-label* di Avastin. Secondo l’Autorità, le attività delle imprese parti si inseriscono “in un vasto scenario collusivo, finalizzato a differenziare artificiosamente Avastin e Lucentis attraverso l’enfatizzazione dei rischi derivanti dall’uso intravitreale del primo farmaco e il corrispondente richiamo a un’asserita maggior sicurezza del secondo, sfruttando in tal senso anche la circostanza che solo Lucentis disponeva di apposita AIC per usi oftalmici in quanto per Avastin non erano invece mai state richieste registrazioni corrispondenti da parte del suo MAH [marketing authorisation holder]”. In sostanza, secondo l’Antitrust, le due parti avrebbero artificiosamente esagerato se non mistificato gli effetti avversi dell’uso *off-label* di Avastin al fine di spingere per l’uso di Lucentis fino a portare all’esclusione del primo dai farmaci *off-label* rimborsabili per la cura delle stesse patologie ora curate dal secondo.

In particolare, le attività di Roche volte a ottenere avvertenze e limitazioni relative all’uso *off-label* di Avastin da parte di diverse agenzie del farmaco fino alla modifica del RCP da parte di Ema, più che costituire indizio di adempimento degli obblighi di farmacovigilanza – dovuti a eventi avversi segnalati e documentati durante l’istruttoria dell’Antitrust – vengono ritenute dall’Autorità indizio di un’intesa in corso con Novartis per consentire a quest’ultima l’acquisizione di una quota di mercato fino a quel momento detenuta da Roche. Come visto sopra, la richiesta di quest’ultima di inserire nel RCP l’indicazione di effetti avversi è stata parzialmente accolta da Ema con la modifica della sezione dedicata alle avvertenze d’uso e a con un’avvertenza di categoria (non solo per Avastin, ma per tutti i farmaci anti-angiogenici) da cui è conseguita una modifica del RCP sia di Avastin che di Lucentis, che appartengono entrambi a tale categoria.

21 Consiglio superiore della sanità, sez. V, seduta del 15 aprile 2014.

22 Determina del 23 giugno 2014.

Dal lato di Novartis, sarebbero indiziarie dell'intesa il fatto che la stessa si sia mostrata più propensa a far guadagnare quote di mercato a Lucentis non tanto con l'asserire l'appropriatezza di questo farmaco, quanto piuttosto col sottolineare i rischi dell'uso *off-label* di Avastin, mostrandosi tale atteggiamento "in linea con un piano incentrato sul continuare a spingere messaggi sui rischi per la sicurezza di Avastin".

L'Antitrust conclude dunque che le due società hanno "posto in essere una concertazione pervasiva e continuata volta a ottenere una 'differenziazione' artificiosa dei farmaci Avastin e Lucentis, manipolando la percezione dei rischi dell'uso in ambito oftalmico di Avastin", al fine di giungere a "una illecita massimizzazione dei rispettivi introiti", che deriverebbero per Novartis non solo dalle vendite dirette di Lucentis, ma anche dalla partecipazione al 33% in Roche e, nel caso di Roche, non solo dalle vendite di Avastin, ma anche dalle royalties ottenute sulle stesse tramite la propria controllata Genentech sulle vendite di Lucentis.

Le due società, quindi, avrebbe violato l'art. 101 lett. c) del Trattato sul funzionamento dell'Unione europea, che vieta gli accordi tra imprese finalizzati a ripartire i mercati e aventi per oggetto o per effetto di impedire, restringere o falsare il gioco della concorrenza.²³

4. Fari accesi e molte ombre sulla decisione dell'Antitrust

Sulla vicenda Avastin/Lucentis si sono accesi i riflettori dell'opinione pubblica e della politica, ben oltre l'interesse degli operatori del settore. Dalla condanna dell'Antitrust, di portata eccezionale anche per il quantum della sanzione, allo scontro tra imprese produttrici e regioni, la vicenda è stata disegnata come l'eterno e mitizzato tenzone tra interesse pubblico e interessi privati.

Le luci accese sul caso hanno tuttavia dato risalto anche ad alcune zone d'ombra, a partire dalla pronuncia dell'Autorità garante della concorrenza. Questa si basa su prove relative a "la produzione e diffusione di notizie in grado d'ingenerare preoccupazioni pubbliche sulla sicurezza degli usi intravitreali di Avastin [e] la minimizzazione dei risultati scientifici di studi comparativi indipendenti relativi all'equivalenza di Avastin e Lucentis in ambito oftalmico"; un interesse congiunto dei gruppi Roche e Novartis relativamente alla modifica del RCP di Avastin; un coordinamento delle condotte mantenute dalle filiali italiane dei due gruppi fedele a quello delle società madri. In sostanza, l'intesa viene provata dall'Autorità da una serie di atteggiamenti che, presi singolarmente, mostrano, più che l'intento collusivo, il rispetto della normativa sulla farmacovigilanza.

Due interrogativi a questo punto sorgono, e prescindono del tutto da una valutazione di merito della fondatezza della ricostruzione dell'Autorità: rientra nelle competenze dell'Antitrust utilizzare in via esclusiva argomenti di farmacovigilanza per accertare la violazione delle norme sulla concorrenza? Se così fosse, come conciliare la competenza dell'Antitrust a giudicare decisioni di farmacovigilanza con la pari competenza già riconosciuta alle altre autorità di vigilanza del mercato farmaceutico? Il caso Avastin-Lucentis, se visto da questa prospettiva, consente una riflessione approfondita sulla efficienza della regolamentazione dei farmaci o, altrimenti, sui profili critici della decisione dell'Antitrust.

Venendo al primo interrogativo, l'immediata impressione che si ha dalla lettura della decisione è che a scrivere non sia un'Autorità di regolazione della concorrenza, quanto piuttosto un'Autorità di vigilanza dei farmaci.

²³ Nonché art. 2 della legge 287 del 10 ottobre 1990.

L'impianto indiziario è infatti interamente costruito sull'omissione di Roche nel chiedere la registrazione di Avastin per uso intravitreale e sulla comunicazione di Novartis della miglior appropriatezza del suo farmaco Lucentis rispetto a quella di Avastin *off-label*. L'Autorità si mostra diffidente rispetto alle valutazioni di farmacovigilanza di Roche, con le quali la stessa ha motivato la sua scelta di non chiedere la registrazione dell'indicazione terapeutica per la cura delle malattie dell'occhio, giudicando che quelle valutazioni non hanno fondamento se non nell'interesse delle due case farmaceutiche di dividersi il mercato. In ciò, l'Autorità – che non ha alcuna competenza in materia di farmacovigilanza, diversamente dall'Aifa e dall'EMA – sembra esorbitare dai propri strumenti istruttori per basare il suo giudizio sul comportamento delle due aziende in ambito di farmacovigilanza, ritenendolo artificiosamente prudenziale rispetto agli esiti di alcuni studi indipendenti favorevoli all'uso intravitreale di Avastin. Non emerge, dalla lettura della decisione, alcun dubbio dell'Autorità circa la sicurezza terapeutica di Avastin *off-label*. Ma l'Autorità garante della concorrenza non è l'Aifa, né il Consiglio superiore della Sanità. È opportuno o possibile che le sue conoscenze in tema di farmacovigilanza si basino su una letteratura non ufficiale, non definitiva e non garantita in qualche modo da quelle autorità che, esse sì, avrebbero competenza in materia?²⁴ E fino a che punto l'assunzione della validità di tali indipendenti studi può risultare la prova a carico dell'illiceità concorrenziale della condotta delle due società, specie di Roche, condotta di per sé lecita, quando non dovuta? Nulla difatti impone alle ditte produttrici di chiedere la registrazione di usi *off-label* dei loro farmaci, mentre al contrario il monitoraggio delle reazioni avverse rientra nelle loro piene responsabilità di farmacovigilanza.

È proprio questa domanda ci porta al secondo interrogativo.

La condotta delle imprese private, nel settore farmaceutico, è strettamente condizionata dall'intervento pubblico, come la stessa Autorità per la concorrenza ha riconosciuto da ormai molto tempo.

In questa vicenda, tuttavia, la ricostruzione delle evidenze circa l'efficacia e la sicurezza terapeutica di Avastin per le malattie oculari e degli artifici posti in essere dalle due imprese per enfatizzare i rischi di effetti collaterali gravi non tiene conto del fatto che le imprese farmaceutiche si muovono in un contesto iperregolato e ipervigilato, dove le uniche risultanze scientifiche che possono essere prese in considerazione sono quelle che le Agenzie deputate al controllo del mercato dei farmaci (EMA e Aifa per l'Italia) fanno proprie. Come già detto, non è solo nel procedimento preliminare alla messa in commercio che tali autorità verificano la sicurezza e l'efficacia terapeutica, ma anche dopo, nell'ambito delle attività cd. appunto di farmacovigilanza, durante le quali le caratteristiche del farmaco in commercio possono essere messe in discussione sulla base della casistica raccolta. Dare per certo che gli studi indipendenti condotti sull'efficacia e la sicurezza terapeutica del farmaco siano corretti e suffraghino l'intento mistificatorio della apparente prudenza mostrata da Roche e Novartis, senza tenere in conto né l'attività di vigilanza dell'EMA né quella di Aifa,²⁵ vuol

24 L'indagine di tale letteratura prescinde completamente dalle presenti considerazioni. È utile tuttavia, per comprendere lo stato ancora incerto in merito e le conseguenze in termini di responsabilità legale, la lettura di C. Iaculli, S. Sblano, A. Bonsignore, A. Dell'Erba, "Bevacizumab vs Ranibizumab. Aspetti bioetici e medico-legali dopo lo studio CATT", in *Rivista italiana di medicina legale*, fasc. 4, 2013, p. 1721 ss.

25 Riconosce l'Aifa (Precisazioni regolatorie, *cit.*) che "È emerso, dunque, un quadro di preoccupante incertezza legato alla evidente difficoltà nel raccogliere i dati di sicurezza relativi a queste molecole nell'uso oculare. Quindi, a fronte delle raccomandazioni restrittive da parte dell'EMA ed in mancanza

dire non semplicemente condannare Roche e Novartis ritenendo che abbiano ingannevolmente applicato quel principio di precauzione in altre occasioni tanto rispettato, quanto – più seriamente – mettere in discussione il ruolo delle Autorità preposte alla vigilanza del mercato dei farmaci e l'intero sistema di regolazione del settore.

Non si vuole, qui, confutare nel merito le valutazioni dell'Antitrust. Ci si chiede, piuttosto, se essa possa mettere in discussione le valutazioni effettuate dalle autorità competenti in materia di farmaci e, più in generale, l'efficacia del sistema di regolazione e controllo del mercato dei farmaci.

L'illecito concorrenziale per cui, infatti, le parti vengono condannate non consiste in altro che in una serie di attività inerenti la farmacovigilanza e la comunicazione circa la miglior appropriatezza del farmaco Lucentis. Non occorre chiedersi se l'atteggiamento delle due case farmaceutiche fosse motivato da un sincero e genuino apprezzamento dei rischi dell'uso *off-label* di Avastin. E' sufficiente chiedersi, invece, se l'Autorità possa dubitare il contrario con altro che non sia un giudizio di valore di un comportamento di farmacovigilanza che non spetta ad essa verificare, al punto da qualificare come un atteggiamento anticoncorrenziale, anziché precauzionale, quello che definisce "attivismo sia nel far circolare comunicazioni mirate ai professionisti medici che nel diffondere, a un livello pubblico più generale, informazioni volte ad 'aumentare l'incertezza intorno alla sicurezza di Avastin'". Chi scrive non ha gli strumenti cognitivi né per l'una né per l'altra ricostruzione. Ci si chiede se tali strumenti invece siano in possesso dell'Autorità, o se la propensione per l'una o l'altra qualificazione dell'"attivismo" censurato sia debitoria anche di un pre-giudizio estraneo al giudizio di un autorità garante della concorrenza, di cui solo le autorità sanitarie e le agenzie del farmaco potrebbero farsi legittimamente carico.

Cosa, in definitiva, consente di qualificare la condotta delle parti come "intesa restrittiva della concorrenza" anziché come atteggiamento precauzionale, dal momento che l'oggetto e la finalità dell'intesa sarebbero esclusivamente l'aver artificiosamente esagerato gli effetti negativi dell'uso *off-label* di Avastin? Quali strumenti cognitivi e competenze ha l'Autorità per intervenire a mettere in discussione l'attività di vigilanza sui farmaci, che per legge compete ad altre autorità? Che la decisione in esame rischi di essere un giudizio sull'efficacia del sistema di controllo del mercato farmaceutico, oltre che della condotta degli operatori economici del settore, si evince, peraltro, in un passaggio della decisione dove l'Autorità sostiene che la strategia mediatica messa in atto sia avvenuta "nella condivisa consapevolezza che le modifiche al RCP – incentrate su un 'extra wording', cioè un'accentuazione strategica dei profili di rischio degli usi oftalmici di Avastin che il professionista medico è tenuto a prendere in considerazione nelle sue scelte terapeutiche – erano strumentali a differenziare i prodotti a vantaggio di Lucentis in ambito oftalmologico, e consentivano al meglio di fare leva sui dati di sicurezza e le dichiarazioni dei regolatori contro l'uso intraoculare fuori licenza" di Avastin. Una asserzione del genere sarebbe semplicemente una stigmatizzazione del comportamento delle parti se non fosse che la modifica del RCP è una procedura amministrativa di cui le parti possono solo farsi promotrici, ma che resta in capo e a giudizio di autorità di diritto pubblico preposte al controllo del mercato dei farmaci.

Spiccano inoltre la qualificazione come collusiva di un'attività di diffusione di dati che allertano circa l'uso di un farmaco e il ritenere sospetto, ad esempio, che una delle due imprese chieda alle filiali nazionali di "produrre e diffondere proattivamente e in tempo utile mate-

di studi comparativi adeguati, l'Aifa non ha potuto fare altro che ribadire la posizione di massima cautela finalizzata all'esclusiva tutela della salute dei pazienti'.

riale aggiornato su rapporti relativi a eventi avversi". Una frase che forse nasconde intenti collusivi, come crede l'Autorità, o forse rivela un atteggiamento precauzionale che in altri ambiti del diritto, come ad esempio nelle questioni ambientali,²⁶ è persino metro di legittimità di condotta. Si pensi che, solo un mese prima della pronuncia dell'Antitrust, l'enfaticizzazione degli interpreti del nostro ordinamento giuridico per la condotta prudentiale ha portato, in un settore completamente diverso ma comunque in maniera emblematica, alla condanna della Commissione nazionale per la previsione e la prevenzione dei grandi rischi per condotta colposa nel non aver svolto in maniera opportuna e approfondita le attività di previsione, prevenzione e analisi del rischio prima del terremoto dell'Aquila.²⁷ Non che in ambito medico-farmacologico sia richiesta, di norma, una minore diligenza. Tutt'altro. Una volta che il farmaco è in commercio, come già detto, la responsabilità per le attività di farmacovigilanza ricade su Aifa e Ema e sul titolare dell'AIC. Nel caso di utilizzo di un farmaco *off-label*, la responsabilità grava sugli operatori medico-sanitari che assumono la decisione di un uso terapeutico fuori etichetta, ferma restando una riconosciuta responsabilità del titolare dell'AIC a raccogliere informazioni di eventi avversi, nel caso l'uso sia esteso.

Fa riflettere, quindi, che decisioni e comportamenti assunti nell'ambito di attività di farmacovigilanza possano essere interpretati in due modi contrapposti: come decisioni rispettose delle norme sulla responsabilità, tipiche di un atteggiamento precauzionale che eviti, nell'incertezza delle conoscenze scientifiche, il pericolo di danni alla salute e la responsabilità di chi quel pericolo ha cagionato; e, viceversa, come unica prova indiziaria di un'intesa orizzontale anticoncorrenziale.

Ciò non vuol dire che non sia possibile ricavare, da una serie di comportamenti leciti, una condotta illecita. Anche in materia concorrenziale, infatti, i comportamenti d'impresa "pur concretando, se presi singolarmente, l'esercizio di facoltà astrattamente previste dall'ordinamento, anche di settore", possono configurare fattispecie anticoncorrenziali, in quanto ciò che rileva, sotto il profilo antitrust, non è l'astratta legittimità di una condotta, ma l'uso che di una determinata facoltà o diritto viene fatto.²⁸ Ma la classificazione per via pretoria, come in questo caso, di una condotta elusiva in campo sanitario allargherebbe pericolosamente l'incrinatura, già esistente, della certezza del diritto in un settore dove, invece, la certezza è essenziale sia alla tutela di un diritto fondamentale come quello alla salute sia alla possibilità delle persone di maturare, per quanto possibile, una minima consapevolezza delle decisioni in ambito medico-sanitario che possono riguardarle. Inoltre – lo si ripete – la sussunzione di una condotta elusiva anticoncorrenziale sulla base di indizi di natura tecnico-scientifica metterebbe in dubbio l'efficacia di quel complesso e pervasivo sistema di regolazione a tutela del diritto alla salute, nel quale le valutazioni di quella natura sono affidate a soggetti estranei all'Autorità della concorrenza, che rischiano quindi di risultarne delegittimati.

Sovrapponendosi al ruolo di quelle autorità che effettivamente hanno la competenza a giudicare le attività di farmacovigilanza, l'Autorità sembra aver esorbitato dal proprio limite di azione e aver assunto una decisione sulla base di considerazioni scientifiche che non le pertengono, piuttosto che sull'analisi dell'impatto dell'intesa sul mercato di riferimento.

D'altra parte, quale sarebbe, in questo caso, il mercato di riferimento?

26 Art. 301, d.lgs. 152 del 3 aprile 2006.

27 Tribunale dell'Aquila, 19 gennaio 2013.

28 Consiglio di Stato n. 693 del 12 febbraio 2014.

L'impressione che l'Antitrust abbia travalicato i propri ambiti di competenza risulta anche dalla definizione di mercato rilevante nel caso di specie.

Come noto, il mercato rilevante è uno degli elementi costitutivi di un'intesa, insieme a quello, soggettivo, della presenza di due o più imprese, all'accordo – anche per fatti concludenti – volto a falsare o restringere il mercato (di riferimento, appunto), e all'oggetto/effetto dell'accordo.

E' quindi essenziale, perché intesa vi sia, che sia circoscrivibile un mercato di pertinenza delle imprese parti dell'intesa il quale possa subire la distorsione oggetto/effetto dell'intesa; che sia possibile, detto altrimenti, "descrivere il contesto in cui sono possibili alcune condotte economicamente dannose".²⁹

Il mercato rilevante, per costante orientamento dell'Antitrust, è determinato dall'ambito geografico e dal prodotto e definisce il perimetro entro il quale deve essere valutata l'eventuale restrizione della concorrenza derivante dall'intesa.³⁰ In particolare, il mercato del prodotto rilevante comprende tutti i beni e servizi che sono considerati intercambiabili o sostituibili dal consumatore, in ragione delle loro caratteristiche, dei loro prezzi, e dell'uso al quale sono destinati. Il mercato geografico rilevante comprende invece l'area nella quale i partecipanti all'intesa forniscono beni e servizi rilevanti e che può essere tenuta distinta dalle zone geografiche contigue per l'assenza di significative possibilità di sostituzione geografica.

Nel settore farmaceutico la definizione di mercato rilevante è piuttosto specifica, dal momento che la sostituibilità di un farmaco deve essere frutto un giudizio complesso di natura tecnico-scientifica. Se, dal punto di vista geografico, la regolazione statale dei farmaci consente di delimitare agevolmente il mercato a quello nazionale, dal punto di vista del prodotto comprendere se un farmaco sia sostituibile da un altro non è una valutazione che possa prescindere dalle risultanze scientifico-farmacologiche estranee alle istituzioni garanti della concorrenza, e che essa dovrà prendere per date. Così, per costante orientamento sia della Commissione europea che dell'Autorità garante italiana,³¹ il criterio normalmente seguito per la definizione di mercato rilevante è la classe terapeutica del farmaco, dalla quale si desumono la sua azione chimica e il suo scopo terapeutico e che, "fatta eccezione per i medicinali in fase di ricerca e sperimentazione [...] sembra essere il criterio più corretto

29 OCSE, *Topics in Competition Policy, Centre for Cooperation with Economies in Transition*, 1994.

30 Per una disamina della nozione di mercato rilevante, v. G. Bruzzone, *L'individuazione del mercato rilevante nella tutela della concorrenza*, Vol. I, *Temi e problemi*, Autorità garante della concorrenza e del mercato, Istituto poligrafico e zecca dello Stato, 1995.

31 Si veda, ad esempio, a livello europeo: decisione IV/M072 Sanofi/Sterling Drug (10.6.91), decisione IV/M323 Procordia/Erbamont (20.4.93), decisione IV/M426 Rhone Poulenc/Cooper (18.4.94), decisione IV/M457 La Roche/Syntex (20.6.94), decisione IV/M555 Glaxo/Wellcome (28.2.95), decisione IV/M587 Hoechst/Marion Merrell Dow (22.6.95), decisione IV/M632 Rhone Poulenc/Frisons (21.9.95), decisione IV/M631 Upjohn/Pharmacia (28.9.95), decisione IV/M737 Ciba Geigy/Sandoz (2.5.96). A livello nazionale: Citrosil Sanites/Glaxo (C/1614- 4/8/94); Pfizer/Biofin (C/2298- 10/1/96); Restiva/Ircaram (C/2412- 16/5/96); Glaxo-Wellcome/Warner Wellcome Consumer Health Product (C/2476- 11/7/96); Laboratorio farmaceutico Giorgio Zoja (C/2535-2/8/96); Fresenius/Società Italiana Farmaceutici Ravizza (C/2765-12/6/97); Merck Holdings/Istituto Gentili (C/2743-24/9/97). V. anche Commissione europea, Comunicazione della Commissione sulla definizione del mercato rilevante ai fini dell'applicazione del diritto comunitario in materia di concorrenza, C 372/03.

per individuare il mercato di prodotto rilevante, ovvero la gamma di medicinali sostituiti dal lato della domanda”.³² La classe viene definita facendo riferimento all’Anatomical Therapeutic Classification (ATC) a cura del Nordic Council on Medicines di Uppsala e adottato dall’OMS. La classificazione identifica, con un codice alfa-numerico, cinque livelli di caratteristiche del farmaco: gruppo anatomico principale, gruppo terapeutico principale, sottogruppo terapeutico, sottogruppo chimico/terapeutico, sottogruppo chimico. L’orientamento dell’Antitrust è quello di considerare come appartenenti allo stesso mercato i farmaci che appartengono allo stesso sottogruppo terapeutico, quello definito dal terzo livello del codice ATC, che individua le classi di medicinali aventi le stesse proprietà terapeutiche e quindi prodotti designabili alla cura della stessa patologia. L’impossibilità di una delimitazione rigida delle classi rende non del tutto affidabile il criterio adottato, ma in questi casi l’Antitrust è sembrata finora orientata a verificare la sovrapposibilità del quarto livello, quello relativo al sottogruppo chimico/terapeutico, che serve a identificare il principio attivo.³³

Di questo criterio che tiene conto, per dirla con parole della stessa Autorità, della “presoché totale assenza di sostituibilità nell’uso tra farmaci appartenenti a diverse classi terapeutiche”,³⁴ l’Antitrust sembra non aver tenuto conto nel caso Avastin/Lucentis. Utilizzando invece un criterio di individuazione successiva già usato in ipotesi di intese restrittive e volto a circoscrivere il mercato rilevante all’“ambito merceologico e territoriale nel quale si manifesta un coordinamento fra imprese concorrenti e si realizzano gli effetti derivanti dall’illecito concorrenziale”,³⁵ l’Autorità ha individuato il mercato di prodotto rilevante non in base alla classe terapeutica del farmaco, ma con un criterio ex post che fa riferimento all’ambito di esplicazione della condotta illecita. L’uso di questo criterio successivo alla condotta delle parti ha portato l’Autorità a ritenere che, nel caso Avastin/Lucentis, benché i due farmaci siano diversi,³⁶ appartengano allo stesso mercato rilevante “definibile come quello dei farmaci per la cura di patologie della vista dovute a disordini vascolari oculari”. In sostanza, secondo l’Autorità i due farmaci appartengono allo stesso mercato perché entrambi sono trattati per la cura di patologie oculari, e, “anche nella prospettiva della interscambiabilità/sostituibilità dei prodotti dal punto di vista del consumatore [...] nella prassi medica diffusasi a livello mondiale Avastin e Lucentis vengono considerati tra loro terapeuticamente interscambiabili”. Ci si chiede se una ricostruzione da parte dell’Autorità che poggia sulla “prassi medica” piuttosto che sulla classificazione ATC non riveli, in fin dei conti, una delegittimazione di quella classificazione ritenuta, almeno fino a questo momento, come il criterio meno discutibile per individuare la sostituibilità di un farmaco.

La decisione dell’Antitrust, anche da questo punto di vista, non è solo una condanna a due imprese private. E’ anche un’interferenza rispetto alle competenze e alle scelte di quegli organi di regolazione del settore farmaceutico a cui il sistema giuridico ha affidato la verifica

32 AGCM, indagine conoscitiva, *cit.*, p. 10.

33 *Ibidem*.

34 *Ibidem*.

35 Consiglio di Stato, n. 896 del 9 febbraio 2011.

36 I due farmaci appartengono entrambi alla categoria degli anti-angiogenici, ossia di farmaci che “funzionano” sulla vascolarizzazione, ma sono diversi. In particolare, hanno un meccanismo di azione simile, quello che li rende entrambi anti-angiogenici, ma le molecole “non sono identiche tra loro né da un punto di vista farmacologico, né strutturale perché Avastin è un anticorpo intero, mentre Lucentis ne è un frammento anticorpale, che ha emivita più breve e rimane in circolo meno tempo (2 ore contro circa 20 giorni)” (Aifa, Precisazioni regolatorie su Avastin e Lucentis, *cit.*).

della corretta condotta, dal punto di vista della sicurezza terapeutica, degli operatori del mercato.

5. La questione del costo: l'ombra più lunga

Come si è detto nel primo paragrafo, la regolazione del settore farmaceutico deriva dall'esigenza di tutelare la salute pubblica così come di "controllare la composizione della domanda ed il prezzo del farmaco",³⁷ dal momento che lo Stato veste sia i panni di regolatore a tutela di un bene meritorio, sia di terzo pagante. Si tratta di una sovrapposizione dall'equilibrio precario, dove i vincoli di bilancio devono contemperarsi alla tutela di un diritto fondamentale rispetto al quale lo Stato ha deciso di assumere un dovere di prestazione in un'ottica universalistica. Il costo del diritto alla salute non può essere una variabile indifferente, ma non deve essere certo nemmeno la variabile determinante.

In questa delicata ricerca dell'equilibrio tra le due vesti, il caso Avastin/Lucentis mostra la sua ombra più lunga.

Tanto nella decisione dell'Antitrust quanto nelle delibere delle regioni, mentre emerge una forte preoccupazione per la sostenibilità economica del farmaco *on-label*, una volta uscito il farmaco meno caro, *off-label*, dalla classe dei rimborsabili, la preoccupazione per la sicurezza terapeutica viene stemperata dando per acquisiti i risultati e le opinioni di alcune ricerche indipendenti condotte sull'uso dei due farmaci.³⁸

Dunque, se è vero che il ruolo dello Stato è quello di verificare non solo la sostenibilità del prezzo, ma anche la tutela del diritto alla salute delle persone, si possono avere decisioni vuoi dell'Antitrust vuoi delle regioni che da un lato mostrano allarme per il danno economico alla spesa pubblica e dall'altro pretendono di garantire il rispetto della tutela della salute dei pazienti utilizzando alcuni studi indipendenti e non ufficiali, mentre le Agenzie preposte mostrano un atteggiamento più cauto?

Nel settore farmaceutico non ci sono certezze definitive. Tuttavia, deve esistere, a tutela della salute delle persone, una sicurezza terapeutica allo stato attuale delle conoscenze che non può essere sottostimata per questioni di risparmio della spesa pubblica. Ancora una volta, preme sottolineare che chi scrive non conosce quale sia il grado di sicurezza terapeutica dell'uso *off-label* di Avastin. Quello che sembra rilevante, tuttavia, non è tanto la critica nel merito dell'opinione dell'Antitrust e dell'atteggiamento delle regioni, quanto la disponibilità dell'uno e delle altre di utilizzare dati scientifici che non hanno carattere ufficiale, in un contesto in cui le autorità competenti del settore si erano già espresse, secondo le facoltà e nei limiti concessi dalla legge.

Fino a che punto può non essere considerato dalle regioni e dall'Autorità della concorrenza il fatto che, come dichiara l'Aifa, "non sono ancora stati effettuati studi effettuati di farmacocinetica o farmacodinamica su Avastin nell'uso intravitale, necessari per soddisfare gli standard di registrazione, così come – pur esistendo una pratica clinica *off-label* – non sono mai stati effettuati studi per determinare la dose ottimale e il protocollo di trattamento di

³⁷ AGCM, Indagine conoscitiva, *cit.*

³⁸ La delibera dell'Emilia di autorizzare l'uso *off-label* di Avastin, anche una volta eliminato dalla lista 648, si basa su uno studio esterno commissionato, mentre la delibera del Veneto su uno studio interno della regione e sulla consultazione con la società medica competente.

Avastin per uso oftalmologico”³⁹

Suscita quindi qualche perplessità che, tanto nelle delibere dell'Emilia Romagna e del Veneto quanto nella decisione dell'Antitrust, vengano enfatizzate le conseguenze economiche della cancellazione del farmaco meno caro dalla lista 648, dato il principio, riconosciuto a ogni livello, per cui le decisioni in merito all'uso dei farmaci debbano essere prese in base ai criteri scientifici oggettivi della qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale, escludendo considerazioni economiche o d'altro tipo.⁴⁰

Da questa prospettiva, anche l'estensione della rimborsabilità dei farmaci in uso *off-label*, approvata come reazione al caso qui esaminato, merita una breve riflessione. Si è detto infatti che dal marzo 2014 l'uso rimborsato dei farmaci *off-label* è consentito anche ai casi in cui, pur in presenza di alternativa terapeutica autorizzata, tale uso sia noto e conforme a ricerche condotte nella comunità scientifica, secondo parametri di economicità e appropriatezza. E' questa una formula molto vaga, in qualche modo discordante con il graduale restringimento alla rimborsabilità dell'uso *off-label* voluto nel tempo dal legislatore. Formula che, oltre a far sorgere, verosimilmente, dubbi interpretativi in merito alla responsabilità terapeutica, sembra anche sottostimare il dovere del sistema sanitario, nella sua complessiva organizzazione, di “anteporre la salute del malato a qualsiasi altra diversa esigenza” e il divieto “di anteporre la logica economica alla logica della tutela della salute”.⁴¹ Al di là del giudizio sulla condotta anticoncorrenziale di Roche e Novartis, possono le esigenze finanziarie consentire un allentamento delle regole prudenziali che devono ispirare, sia per principio cautelare in generale che per espressa attribuzione legislativa di responsabilità, la condotta dei soggetti preposti alla tutela della salute, dalle imprese titolari di AIC passando per lo Stato (o le regioni) paganti? La Corte di giustizia europea ha forse già risposto, in un caso relativo alla deroga al divieto di importazione di farmaci non autorizzati,⁴² nel senso che “le considerazioni finanziarie non possono, di per sé, condurre a riconoscere l'esistenza di siffatte esigenze speciali idonee a giustificare” l'importazione di farmaci non autorizzati.

Ritorna qui, e in una prospettiva molto più ampia del caso da cui queste brevi riflessioni sono partite, un insoluto dilemma del diritto amministrativo prestazionale: l'erogazione dell'assistenza sanitaria, nel concreto, non può essere insensibile al costo che la stessa collettività è chiamata a sostenere, ma al tempo stesso non può il costo rappresentare un criterio privilegiato di scelta e decisione del regolatore in quanto soggetto pagante, dovendosi anzi dare preminenza alla sicurezza sanitaria e alla salute delle persone, se si vuole credere davvero al modello universalistico di tutela della salute. Nella realtà, accade però che sia “la spesa a dover essere commisurata alle effettive disponibilità finanziarie, le quali condizionano la quantità ed il livello delle prestazioni sanitarie”.⁴³

Se l'intervento legislativo che ha esteso, da ultimo, i casi in cui si può ricorrere all'uso *off-label* sembra aver risolto il problema della possibile influenza determinante delle scelte degli operatori economici sull'impiego dei farmaci fuori etichetta nel sistema sanitario nazionale, d'altro lato esso rischia di aprire una falla nella sicurezza dei trattamenti terapeutici, al fare affidamento sulle risultanze di una non meglio identificata comunità scientifica.

39 Aifa, Precisazioni regolatorie su Avastin e Lucentis, *cit.*

40 Regolamento (CE) 726/2004.

41 *Ex plurimis*, Cass. Pen., n. 8254 del 2 marzo 2011; Cass. Pen., n. 35922 del 19 settembre 2012.

42 Sentenza C-185/10 del 29 marzo 2012.

43 Corte Cost. n. 356/1992.

L'estensione dell'uso rimborsato *off-label* dei medicinali sembra aver messo un punto fermo alla necessità di garantire il risparmio di spesa pubblica con le scelte imprenditoriali dei titolari dell'AIC, ristabilendo la dovuta centralità del ruolo di vigilanza dell'Aifa. Tuttavia, l'insistenza sulle esigenze di contenimento della spesa che il caso Avastin/Lucentis ha messo in luce getta una lunga ombra sulla capacità dell'attore pubblico di essere il regolatore di un settore di cui è principale acquirente.

Chi Siamo

L'Istituto Bruno Leoni (IBL), intitolato al grande giurista e filosofo torinese, nasce con l'ambizione di stimolare il dibattito pubblico, in Italia, promuovendo in modo puntuale e rigoroso un punto di vista autenticamente liberale. L'IBL intende studiare, promuovere e diffondere gli ideali del mercato, della proprietà privata, e della libertà di scambio. Attraverso la pubblicazione di libri (sia di taglio accademico, sia divulgativi), l'organizzazione di convegni, la diffusione di articoli sulla stampa nazionale e internazionale, l'elaborazione di brevi studi e briefing papers, l'IBL mira ad orientare il processo decisionale, ad informare al meglio la pubblica opinione, a crescere una nuova generazione di intellettuali e studiosi sensibili alle ragioni della libertà.

Cosa Vogliamo

La nostra filosofia è conosciuta sotto molte etichette: "liberale", "liberista", "individualista", "libertaria". I nomi non contano. Ciò che importa è che a orientare la nostra azione è la fedeltà a quello che Lord Acton ha definito "il fine politico supremo": la libertà individuale. In un'epoca nella quale i nemici della libertà sembrano acquistare nuovo vigore, l'IBL vuole promuovere le ragioni della libertà attraverso studi e ricerche puntuali e rigorosi, ma al contempo scevri da ogni tecnicismo.

I Briefing Paper

I "Briefing Papers" dell'Istituto Bruno Leoni vogliono mettere a disposizione di tutti, e in particolare dei professionisti dell'informazione, un punto di vista originale e coerentemente liberale su questioni d'attualità di sicuro interesse. I Briefing Papers vengono pubblicati e divulgati ogni mese. Essi sono liberamente scaricabili dal sito www.brunoleoni.it.