

Pubblicato il 14/02/2018

N. 00217/2018 REG.PROV.COLL.

N. 00800/2017 REG.RIC.



REPUBBLICA ITALIANA

IN NOME DEL POPOLO ITALIANO

Il Tribunale Amministrativo Regionale per il Piemonte

(Sezione Prima)

ha pronunciato la presente

SENTENZA

sul ricorso numero di registro generale 800 del 2017, proposto da:

Pfizer S.r.l., in persona del legale rappresentante pro-tempore, rappresentata e difesa dall'avvocato Massimo Occhiena, con domicilio eletto presso il di lui studio in Torino, via Alfonso Lamarmora, 6;

contro

Regione Piemonte, in persona del legale rappresentante pro-tempore, rappresentata e difesa dall'avvocato Giovanna Scollo, con domicilio eletto presso la sede dell'Avvocatura regionale, in Torino, corso Regina Margherita, 174;

nei confronti di

Biogen Italia Srl, in persona del legale rappresentante pro-tempore, rappresentata e difesa dagli avvocati Maria Rosaria Russo Valentini, Roberto Bonatti, con domicilio eletto ex art. 25 c.p.a presso la Segreteria del Tribunale Amministrativo Regionale per il Piemonte, in Torino, via Confindenza n. 10;

per l'annullamento

- delle “Linee di indirizzo sull'utilizzo dei farmaci biosimilari nelle patologie dermatologiche” allegate alla nota prot. n. 12155/A1404A del 26 maggio 2017, a firma del Dirigente del Settore Assistenza Farmaceutica, Integrativa e Protesica della Regione Piemonte (doc. 1), nella parte in cui hanno disposto che *“per quanto riguarda i pazienti già in terapia con il farmaco ‘originator’ con una buona risposta clinica stabilizzata, la sostituzione del farmaco ‘originator’ con l'equivalente biosimilare, se aggiudicatario della procedura pubblica di acquisto, dovrà essere il più possibile favorita dai Medici Prescrittori”*; hanno previsto che *”quindi, anche i pazienti in terapia con il farmaco ‘originator’ riceveranno il nuovo farmaco biosimilare, se aggiudicatario della procedura di acquisto, salvo diversa documentata indicazione da parte del Medico Prescrittore (...)”*; concludendo, infine, nel senso che *“nel caso in cui il Medico Prescrittore, in taluni casi, ritenga opportuno continuare ad utilizzare il farmaco originator e comunque non aggiudicatario della procedura pubblica di acquisto, dovrà predisporre [...] una sintetica ma esaustiva relazione che indichi le documentate ragioni cliniche che rendono necessaria la somministrazione del farmaco non aggiudicatario di gara rispetto al farmaco aggiudicatario”*;

- se e in quanto occorra, della nota prot. n. 9680/A1404A del 3 maggio 2017, richiamata dalla nota n. 12155/2017 di cui al punto precedente, allo stato non conosciuta dalla ricorrente, nella parte in cui ivi si riporta che abbia disposto che *“a partire dal 1° giugno 2016 la prescrizione di farmaci biosimilari, non risultanti primi aggiudicatari, dovrà essere corredata da una sintetica ma esaustiva relazione che indichi le documentate ragioni cliniche che rendono necessaria la somministrazione al paziente di quel determinato medicinale, anziché di quello aggiudicato, oppure da copia della scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa inserita nella rete Nazionale di Farmacovigilanza. Tale documentazione dovrà essere inviata, dal medico prescrittore, al servizio Farmaceutico Territoriale dell'ASL competente”*;

- di ogni altro atto e provvedimento comunque presupposto, connesso e/o conseguenziale a quelli sopra indicati.

Visti il ricorso e i relativi allegati;

Visti gli atti di costituzione in giudizio di Regione Piemonte e di Biogen Italia Srl;

Viste le memorie difensive;

Visti tutti gli atti della causa;

Relatore nell'udienza pubblica del giorno 24 gennaio 2018 la dott.ssa Roberta Ravasio e uditi per le parti i difensori come specificato nel verbale;

Ritenuto e considerato in fatto e diritto quanto segue.

FATTO e DIRITTO

1. Pfizer s.r.l. è titolare dei diritti di commercializzazione in Italia relativi al farmaco “Enbrel”, a base del principio attivo “Etanercept”.

2. Detto farmaco è di tipo biotecnologico, é utilizzato per la cura ed il trattamento della artrite reumatoide, della artrite psorisiaca , di varie forme di spondilite e spondiloartrite, nonché della psoriasi; si tratta di un farmaco di classe “H” di cui le ASL della Regione Piemonte si sono sempre rifornite, anche tramite la Società di Committenza Regionale.

3. Con nota prot. n. 12155/A1404A del 26 maggio 2017, il Dirigente del Settore Assistenza Farmaceutica, Integrativa e Protesica della Regione Piemonte, premettendo che in esito all’ultimo confronto concorrenziale il lotto relativo all’etanercept è stato aggiudicato al farmaco “biosimilator” di Enbrel, ad un prezzo inferiore di circa il 30% ha trasmesso a tutti i Direttori delle Aziende Sanitarie Regionali ed a tutti i Responsabili del Servizio farmaceutico un documento, denominato “*Linee di indirizzo sull’utilizzo dei biosimilari nelle patologie dermatologiche*” redatto con la collaborazione di un “Gruppo di lavoro” costituito da medici dermatologi specialisti delle A.SS.LL.

4. Si afferma in tali “*Linee di indirizzo*”: che l’AIFA ha recentemente autorizzato la commercializzazione del primo farmaco biosimilare a base del principio attivo *etanercept*; che i farmaci biosimilari offrono importanti opportunità al Sistema Sanitario Nazionale in termini di riduzione della spesa farmaceutica; che pertanto ai pazienti c.d. “*naive*” - cioè quelli che non risultano essere già in cura con altro farmaco – si ritiene opportuno prescrivere il farmaco “biosimilator”, se ed in quanto aggiudicatario in esito all’ultimo confronto concorrenziale; che peraltro “*Per quanto riguarda i pazienti già in terapia con il farmaco “originator” con una buona risposta clinica già stabilizzata, la sostituzione del farmaco “originator” con l’equivalente biosimilare, se aggiudicatario della procedura pubblica di acquisto, dovrà essere il più possibile favorita dai Medici Prescrittori, in quanto l’equivalenza tra i due*

farmaci è stata, come già detto, dimostrata, sia per quanto riguarda la sicurezza, sia per quanto riguarda l'efficacia. Si conviene quindi che anche i pazienti in terapia con il farmaco "originator" riceveranno il nuovo farmaco "biosimilare", se aggiudicatario della procedura pubblica di acquisto, salvo documentata indicazione da parte del Medico prescrittore, cui spetta sempre la decisione finale, non essendo consentita la sostituibilità automatica da parte del farmacista. Nel caso in cui il Medico Prescrittore, in taluni casi, ritenga opportuno continuare ad utilizzare il farmaco "originator" e comunque non aggiudicatario della procedura pubblica di acquisto, dovrà predisporre, come previsto dalle disposizioni regionali (in ultimo nota prot. N. 10809/A1404! Del 12 maggio 2017), una sintetica ma esaustiva relazione che indichi le documentate ragioni cliniche che rendono necessaria la somministrazione del farmaco non aggiudicatario di gara rispetto al farmaco aggiudicatario. La relazione dovrà naturalmente essere incentrata su motivazioni di carattere scientifico che giustifichino la necessità di continuare la terapia con il farmaco in uso rispetto al cambiamento con il nuovo farmaco biosimilare."

5. Pfizer s.r.l. ha impugnato la menzionata nota, unitamente alle "Linee di indirizzo" ivi richiamate. Partendo dal presupposto che tra farmaci biotecnologici non v'è mai una assoluta identità, e che pertanto anche tra un farmaco biotecnologico "originator" (cioè, in sostanza, il primo farmaco biotecnologico contenente un determinato principio attivo ad essere brevettato) ed il farmaco biotecnologico "sostitutivo", c.d. "biosimilare" (e cioè il farmaco biotecnologico che contiene il medesimo principio attivo e che però viene prodotto, autorizzato e commercializzato in un secondo momento, scaduta la privativa industriale che tutelava il farmaco "originator"), la ricorrente ha argomentato che tra tali farmaci non può esservi "equivalenza", tanto che "l'AIFA ha deciso di non includere i medicinali biosimilari nelle liste di trasparenza che consentono la sostituibilità automatica tra prodotti equivalenti". Da tale considerazione la ricorrente ha fatto discendere che: a) la scelta dello specifico farmaco biologico (che sia l'*originator* o uno dei biosimilari, non importa) con il quale trattare un determinato paziente è una decisione che deve essere rimessa unicamente al medico curante, il quale solo ha la competenza per effettuarla e se ne assume la responsabilità in scienza e coscienza; b) qualora un paziente abbia già iniziato un trattamento con un prodotto basato su un certo principio attivo biotecnologico (di nuovo, *originator* o biosimilare che sia) e la terapia con tale farmaco abbia dato una "buona risposta clinica stabilizzata" (per riprendere le parole utilizzate nella determina regionale qui impugnata), non v'è ragione per sostituire tale terapia con un prodotto che, per quanto simile, è in ogni caso diverso da quello che ha già dato al paziente la "buona risposta clinica stabilizzata"; c) nel caso di pazienti cd. "naive", ossia di pazienti che iniziano il trattamento con un farmaco biologico per la prima volta, può essere considerato accettabile che le autorità pubbliche, per ragioni di minor costo, indirizzino i medici prescrittori verso la scelta del medicinale biosimilare, a meno che, naturalmente, non vi siano specifiche ragioni cliniche in contrario.

5.1. Rammentato, inoltre, che in materia di prestazioni sanitarie debbono essere osservati il principio di libertà prescrittiva del medico, il principio di continuità terapeutica, il principio di ragionevole riguardo per le ragioni di costo economico dei farmaci, e dato atto che in esito all'ultima gara gestita dalla Società di Committenza Regionale per la acquisizione di farmaci in uso alle Aziende del S.S.R., il lotto relativo all'*etanercept* è stato vinto dalla Biogen Italia s.r.l., che commercializza in Italia il farmaco biosimilare "**Benepali**", autorizzato con determinazione dell'AIFA del 25 maggio 2016 n. 719, la ricorrente, con unico ed articolato motivo, ha dedotto la illegittimità della nota impugnata, e delle Linee di indirizzo da essa richiamate e fatte proprie, per plurimi profili di eccesso di potere, difetto di istruttoria, travisamento dei fatti: le "Linee di indirizzo" impuginate si pongono in contraddizione con il Position Paper e il Concept Paper di AIFA sui farmaci biosimilari, comportano violazione dei principi fondamentali elaborati dalla giurisprudenza amministrativa in tema di prescrizioni di medicinali biologici o biotecnologici e, segnatamente, del principio della libertà prescrittiva del medico e del principio del rispetto delle esigenze di continuità terapeutica per i pazienti in trattamento con risposta clinica adeguata. Le "Linee di indirizzo" implicano quindi violazione diretta dell'art. 32 Cost., violazione e falsa applicazione dell'art. 15, comma 11-quater, del D.L. n. 95/2012, eccesso di potere per contraddittorietà con le Linee Guida dettate dalla stessa Regione Piemonte per l'utilizzo dei medesimi farmaci nelle patologie reumatiche, eccesso di potere per irragionevolezza ed illogicità, sviamento di potere: ciò per la ragione che la decisione di somministrare il nuovo farmaco "**Benepali**" anche ai pazienti già in cura con l'originator "Enbrel" sarebbe in contrasto con il principio secondo cui la scelta del farmaco da somministrare deve essere sempre ed incondizionatamente lasciata al medico curante, anche relativamente ai pazienti già in cura, ed a maggior ragione quando si tratti di somministrare farmaci biotecnologici, come già sarebbe stato chiarito dal TAR Piemonte nella sentenza n. 382/2017 e dal TAR Lazio-Roma, nella sentenza n. 4514/2014. Secondo la ricorrente, inoltre, le Linee guida oggetto di gravame non tengono adeguatamente in conto che il c.d. "switch terapeutico", ossia il passaggio da un farmaco ad un altro farmaco, non è raccomandato da AIFA, particolarmente quando si tratti di farmaci biotecnologici, tanto che al proposito occorre anche acquisire un consenso informato dal paziente; anche le Società Italiana, Europea ed Americana di Reumatologia sconsigliano lo "switch" terapeutico in corso di terapia con farmaci biologici. La ricorrente deduce ancora violazione dell'art. 15 comma 11 quater, del D.L. 95/2012, come modificato dall'art. 1 comma 407 della L. 232/2016 (legge di stabilità per l'anno 2017), a mente del quale la sostituibilità automatica tra farmaco *originator* e biosimilari é esclusa ed il medico curante rimane sempre libero di prescrivere il farmaco ritenuto più consono. Infine la ricorrente deduce contraddittorietà delle "Linee di indirizzo" impuginate con quelle che la Regione Piemonte ha approvato appena pochi giorni prima relativamente all'utilizzo del biosimilare di *etanercept* per la cura delle malattie reumatiche, laddove, si sollecita il medico curante a riservare particolare attenzione

non solo nel cambio della terapia in pazienti non *naive* ma anche nella somministrazione del farmaco ad alcune categorie di pazienti naive (pazienti poliallergenici e/o con particolare ipersensibilità cutanea; pazienti eccessivamente fragili da un punto di vista emotivo; pazienti in età pediatrica; pazienti in corso di gravidanza; pazienti in fase di malattia non sufficientemente controllata; pazienti che utilizzano il farmaco fuori indicazione con procedura *off label*)

6. Si è costituita in giudizio la Regione Piemonte sottolineando che le Linee guida impugnate in realtà fanno salva la libertà prescrittiva del medico e che tra il farmaco “Enbrel” ed il farmaco “**Benepali**” vi è coincidenza del principio attivo e quindi possono considerarsi del tutto equivalenti.

7. Anche Biogen s.r.l. si è costituita in giudizio per resistere al ricorso, evidenziando – in particolare nella memoria depositata in vista della udienza pubblica – che i farmaci “Enbrel” e “**Benepali**” contengono il medesimo principio attivo, circostanza questa desumibile dal fatto stesso che l’EMA ha affermato che il **Benepali** è farmaco biosimilare rispetto all’Enbrel, originator; l’equivalenza terapeutica è dunque implicita nella medesimezza del principio attivo; quanto alla sostituibilità tra i due farmaci essa non è automatica, dal momento che la scelta è comunque rimessa al medico curante.

8. Il ricorso è stato chiamato alla pubblica udienza del 24 gennaio 2018, allorché il ricorso è stato introitato a decisione.

9. Ai fini della miglior comprensione di quanto infra si dirà occorre premettere quanto segue.

10. Con l’art. 15, comma 11 *bis*, 11 *ter* e 11 *quater* del D.L 95/2012, come modificato dal D.L. 179/2012 e dall’art. 1 comma 407 della L. 232/2016, il legislatore statale ha stabilito quanto segue:

“11-bis. Il medico che curi un paziente, per la prima volta, per una patologia cronica, ovvero per un nuovo episodio di patologia non cronica, per il cui trattamento sono disponibili più medicinali equivalenti, indica nella ricetta del Servizio sanitario nazionale la denominazione del principio attivo contenuto nel farmaco oppure la denominazione di uno specifico medicinale a base dello stesso principio attivo accompagnata dalla denominazione di quest’ultimo. L’indicazione dello specifico medicinale è vincolante per il farmacista ove nella ricetta sia inserita, corredata obbligatoriamente da una sintetica motivazione, la clausola di non sostituibilità di cui all’ articolo 11, comma 12, del decreto-legge 24 gennaio 2012, n. 1 , convertito, con modificazioni, dalla legge 24 marzo 2012, n. 27 . L’indicazione è vincolante per il farmacista anche quando il farmaco indicato abbia un prezzo pari a quello di rimborso, fatta comunque salva la diversa richiesta del cliente .

11-ter. Nell'adottare eventuali decisioni basate sull'equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti differenti principi attivi, le regioni si attengono alle motivate e documentate valutazioni espresse dall'Agenzia italiana del farmaco (15).

11-quater. L'esistenza di un rapporto di biosimilarità tra un farmaco biosimilare e il suo biologico di riferimento sussiste solo ove accertato dalla European Medicine Agency (EMA) o dall'Agenzia italiana del farmaco, tenuto conto delle rispettive competenze.

Non è consentita la sostituibilità automatica tra farmaco biologico di riferimento e un suo biosimilare né tra biosimilari.

Nelle procedure pubbliche di acquisto per i farmaci biosimilari non possono essere posti in gara nel medesimo lotto principi attivi differenti, anche se aventi le stesse indicazioni terapeutiche. Al fine di razionalizzare la spesa per l'acquisto di farmaci biologici a brevetto scaduto e per i quali siano presenti sul mercato i relativi farmaci biosimilari, si applicano le seguenti disposizioni:

a) le procedure pubbliche di acquisto devono svolgersi mediante utilizzo di accordi-quadro con tutti gli operatori economici quando i medicinali sono più di tre a base del medesimo principio attivo. A tal fine le centrali regionali d'acquisto predispongono un lotto unico per la costituzione del quale si devono considerare lo specifico principio attivo (ATC di V livello), i medesimi dosaggio e via di somministrazione;

b) al fine di garantire un'effettiva razionalizzazione della spesa e nel contempo un'ampia disponibilità delle terapie, i pazienti devono essere trattati con uno dei primi tre farmaci nella graduatoria dell'accordo-quadro, classificati secondo il criterio del minor prezzo o dell'offerta economicamente più vantaggiosa. Il medico è comunque libero di prescrivere il farmaco, tra quelli inclusi nella procedura di cui alla lettera a), ritenuto idoneo a garantire la continuità terapeutica ai pazienti;

c) in caso di scadenza del brevetto o del certificato di protezione complementare di un farmaco biologico durante il periodo di validità del contratto di fornitura, l'ente appaltante, entro sessanta giorni dal momento dell'immissione in commercio di uno o più farmaci biosimilari contenenti il medesimo principio attivo, apre il confronto concorrenziale tra questi e il farmaco originatore di riferimento nel rispetto di quanto prescritto dalle lettere a) e b);

d) l'ente appaltante è tenuto ad erogare ai centri prescrittori i prodotti aggiudicati con le procedure previste dal decreto legislativo 18 aprile 2016, n. 50;

e) eventuali oneri economici aggiuntivi, derivanti dal mancato rispetto delle disposizioni del presente comma, non possono essere posti a carico del Servizio sanitario nazionale”.

11. Relativamente alla ricordata novella legislativa AIFA si è pronunciata con Determinazione n. 204 del 6 marzo 2014 (http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/determina_204_06032014.pdf) che ha adottato le “*Linee guida sulla procedura di applicazione dell’art. 15 comma 11 ter del decreto legge 6 luglio 2012 n. 95*”.

11.1. Ivi si legge, al paragrafo A, che “*La valutazione dell'equivalenza terapeutica si rende necessaria quando il confronto abbia ad oggetto medicinali a base di principi attivi diversi, restando dunque esclusi i farmaci a base del medesimo principio attivo che, ai sensi di altre disposizioni di legge, siano già stati oggetto di specifica valutazione comparativa sotto i profili di efficacia e di sicurezza da parte delle competenti autorità regolatorie. In particolare, restano esclusi dall'ambito di applicazione dell'art. 15, comma 11 ter i farmaci originatori ed i rispettivi equivalenti ex art. 1-bis del decreto legge 27 maggio 2005, n.87, convertito con modificazioni in legge 26 luglio 2005, n. 149, nonché i farmaci biologici di riferimento, inclusi i biotecnologici, ed i corrispondenti biosimilari: i farmaci equivalenti, infatti, ottengono il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) come "medicinale generico" ai sensi dell'art. 10, comma 5, lettera b), del decreto legislativo n.219/2006 ovvero come "un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità". L'identità del principio attivo, della forma farmaceutica e la prova della bioequivalenza, dimostrate in sede di rilascio dell'AIC, assorbono e rendono superflua ogni ulteriore valutazione in ordine all'equivalenza terapeutica rispetto al farmaco di riferimento. Conseguentemente, per quanto concerne i farmaci a sintesi chimica, il parere dell'AIFA ai sensi dell'art. 15, comma 11 ter, riguarda la valutazione dell'equivalenza terapeutica tra medicinali originatori e propri equivalenti rispetto ad altri farmaci originatori e corrispondenti equivalenti, a base di principi attivi diversi. Analoghe considerazioni valgono anche per i farmaci biologici, inclusi i biotecnologici ed i corrispondenti biosimilari. Per quanto concerne i farmaci biosimilari, infatti, l'identità del principio attivo e l'accertamento della biosimilarità rispetto al biologico di riferimento, compiuto dall'EMA in sede di rilascio dell'AIC, assicurano che tra il biologico di riferimento e il corrispondente biosimilare non vi siano differenze cliniche rilevanti, in termini di qualità, sicurezza ed efficacia, per le indicazioni terapeutiche autorizzate. Conseguentemente, l'art. 15, comma 11 ter, non trova applicazione, sia in quanto la norma fa testuale riferimento all' "equivalenza terapeutica fra medicinali contenenti diversi principi attivi", sia in quanto la valutazione della biosimilarità, che si fonda su uno specifico "esercizio di comparabilità" condotto a livello europeo dall'EMA seguendo i massimi standard scientifici, assorbe e rende superflua, ai fini della tutela della salute pubblica, ogni ulteriore valutazione in ordine alla sovrapponibilità di un biosimilare rispetto al biologico di riferimento. Resta ferma, pertanto, la necessità di una specifica valutazione dell'AIFA ai sensi dell'art. 15, comma 11 ter unicamente in*

ordine all'equivalenza terapeutica tra medicinali biologici e propri biosimilari rispetto ad altri prodotti biologici e corrispondenti biosimilari a base di principi attivi diversi.”

11.2. Detta posizione è stata ribadita, nel rapporto tra farmaco biotecnologico di riferimento originator ed i suoi similari, anche dalla Determina AIFA n. 458 del 31 marzo 2016, la quale, apportando modifiche alla procedura finalizzata ad ottenere da AIFA la dichiarazione di equivalenza tra farmaci, ha ribadito le indicazioni sopra riportate, peraltro precisando che *“E' importante ribadire che la possibilità di fornire raccomandazioni di appropriatezza terapeutica e prescrittiva non è intaccata dall'articolo 15, comma 11 ter, del decreto legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito con modificazioni nella Legge 7 agosto 2012, n. 135 e rimane prerogativa delle Regioni o loro delegati, in qualità di responsabili dei livelli assistenziali.”*

11.3. La inapplicabilità dell'art. 15, comma 11 ter, del D.L. 95/2012 nel rapporto tra medicinale originator e il suo biosimilare è stata affermata anche nella pronuncia del Consiglio di Stato 3 dicembre 2015, n. 5478; nella sentenza del Consiglio di Stato n. 1306 del 1° aprile 2016 è stato ancora precisato che il giudizio di equivalenza terapeutica reso dalla CTS dell'AIFA non afferisce al rilascio dell'AIC dei farmaci, non incide quindi sulla loro commercializzazione, dunque non ricade nella competenza dell'EMA; detto giudizio assolve alla diversa funzione di consentire l'inserimento dei due prodotti farmaceutici in unico lotto nella gara per la fornitura dei medicinali necessari per la cura della medesima patologia per la quale sono entrambi indicati; detta ricostruzione non confligge con la disciplina prevista per i farmaci biosimilari, in quanto la valutazione di efficacia e sicurezza di questi farmaci viene svolta dall'EMA in sede di rilascio dell'AIC, e dunque a monte.

12. Il farmaco “Enbrel” è il primo farmaco biotecnologico a base del principio attivo *“etanercept”* di cui la Commissione Europea ha autorizzato, il 3 febbraio 2000, la immissione in commercio in tutto il territorio della Unione Europea per la cura di: artrite reumatoide, determinate forme di artrite idiopatica giovanile, artrite psoriasica negli adulti che hanno evidenziato una risposta inadeguata ad altri trattamenti, spondilite anchilosante (una malattia che causa infiammazione delle articolazioni della colonna vertebrale) grave, negli adulti che hanno evidenziato una risposta inadeguata ad altri trattamenti, psoriasi a placche.

13. Relativamente al **“Benepali”**, nel documento *“Riassunto destinato al pubblico EMA/12804/2017 EMEA/H/C/004007* (http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004007/WC500200381.pdf) si legge quanto segue:

“Benepali” *contiene il principio attivo etanercept ed è un “medicinale biosimilare”. Ciò significa che avrebbe dovuto essere simile a un medicinale biologico (il “medicinale di riferimento”) che è già stato autorizzato nell'Unione europea (UE). Il*

medicinale di riferimento di **Benepali** è Enbrel...Il principio attivo di **Benepali**, etanercept, è una proteina concepita per bloccare l'attività di una proteina presente nell'organismo, denominata fattore di necrosi tumorale (TNF). Questa proteina è presente in concentrazioni elevate nei pazienti affetti dalle malattie per le quali è previsto il trattamento con **Benepali**. Bloccando il TNF, etanercept riduce l'infiammazione e altri sintomi di tali malattie....Studi di laboratorio che hanno messo a confronto **Benepali** ed Enbrel hanno evidenziato che il principio attivo di **Benepali** è molto simile a quello di Enbrel in termini di struttura, purezza e attività biologica. Poiché **Benepali** è un medicinale biosimilare, tutti gli studi effettuati su Enbrel in merito all'efficacia e alla sicurezza di etanercept non devono essere ripetuti per **Benepali**. È stato condotto uno studio che dimostra che **Benepali** produce livelli di principio attivo nell'organismo simili a Enbrel. **Benepali** è stato inoltre messo a confronto con Enbrel in uno studio principale condotto su 596 pazienti adulti affetti da artrite reumatoide da moderata a grave, nonostante il trattamento con metotrexato. La principale misura dell'efficacia era la proporzione di pazienti che presentavano una riduzione pari ad almeno il 20 % nei punteggi ACR (una misura del dolore e della tumefazione delle articolazioni, oltre che di altri sintomi) dopo 24 settimane di trattamento. I risultati di questo studio hanno dimostrato che **Benepali** è efficace quanto Enbrel nel ridurre i sintomi dell'artrite reumatoide: il 78 % dei pazienti trattati con **Benepali** (193 su 247) ha raggiunto una riduzione di almeno il 20 % nei punteggi ACR dopo 24 settimane di trattamento, rispetto all'80 % dei pazienti trattati con Enbrel (188 su 234).... Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia ha deciso che, conformemente ai requisiti dell'UE per i medicinali biosimilari, **Benepali** ha struttura, purezza e attività biologica molto simili a Enbrel e che viene distribuito nell'organismo in modo analogo. In aggiunta, uno studio che mette a confronto **Benepali** ed Enbrel negli adulti con artrite reumatoide ha evidenziato che entrambi i medicinali hanno pari efficacia. Di conseguenza, tutti questi dati sono stati considerati sufficienti per giungere alla conclusione secondo la quale **Benepali** agisce allo stesso modo in termini di efficacia sia negli adulti sia nei bambini per le indicazioni approvate. Pertanto, il CHMP ha ritenuto che, come nel caso di Enbrel, i benefici siano superiori ai rischi individuati e ha raccomandato il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per **Benepali**".

13.1. **Benepali** è risultato efficace nella cura delle seguenti patologie: artrite reumatoide, determinate forme di artrite idiopatica giovanile, artrite psoriasica negli adulti che hanno evidenziato una risposta inadeguata ad altri trattamenti, spondilite anchilosante grave (una malattia che causa l'infiammazione delle articolazioni della colonna vertebrale) negli adulti in cui la risposta ad altri trattamenti sia risultata inadeguata, spondiloartrite assiale non radiologica grave (una malattia infiammatoria cronica della colonna vertebrale) quando vi siano segni obiettivi di infiammazione ma non si riscontrino anomalie per via radiologica; psoriasi a placche.

13.2. Il 14 gennaio 2016 la Commissione europea ha rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio per **Benepali**, valida in tutta l'Unione europea.

14. In ragione di tutto quanto sopra premesso è possibile affermare, perché risulta dai comunicati diffusi dall'EMA sopra ricordati nonché dallo stesso art. 15, comma 11 quater del D.L. 95/2012, secondo il quale “*L'esistenza di un rapporto di biosimilarità tra un farmaco biosimilare e il suo biologico di riferimento sussiste solo ove accertato dalla European Medicine Agency (EMA) o dall'Agenzia italiana del farmaco, tenuto conto delle rispettive competenze.*”, che effettivamente tra i farmaci “Enbrel”, commercializzato dalla ricorrente Pfizer, e “**Benepali**”, commercializzato da Biogen, entrambi biotecnologici contenenti il medesimo principio attivo *etanercept*, esiste un rapporto di similarità nell'ambito del quale Enbrel è il farmaco *originator* di riferimento e **Benepali** è rispetto ad esso un similare. Il rapporto di similarità è stato riconosciuto dall'EMA non solo perché entrambi i farmaci contengono lo stesso principio attivo, cioè l'*etanercept*, ma anche perché **Benepali** si è rivelato, a seguito di studi, efficace tanto quanto Enbrel nella cura delle varie patologie reumatiche e dermatologiche sopra indicate.

15. Tenuto conto di tali dati di fatto e considerato quanto si legge nelle sopra ricordate determinazioni di AIFA n. 204/2014 e n. 458/2016, quanto alla applicazione dell'art. 15 comma 11 ter del D.L. 95/2012, è possibile altresì affermare che tra i farmaci “Enbrel” e “**Benepali**” esiste equivalenza terapeutica e che, ad ogni buon conto, non è necessario chiedere ed ottenere da AIFA il parere ex art. 15 comma 11 ter del D.L. 95/2012 al fine di affermare che esiste equivalenza terapeutica tra “Enbrel” e “**Benepali**” limitatamente alle patologie mediche per le quali detti farmaci sono stati autorizzati alla immissione in commercio.

16. L'indicata equivalenza terapeutica ha consentito a Pfizer e a Biogen di concorrere nella gara espletata nel corso del 2017 da S.C.R. per l'acquisizione di farmaci destinati alle Aziende del Servizio Sanitario Regionale, per l'aggiudicazione del lotto avente ad oggetto farmaci a base di *etanercept*, lotto che è stato appunto aggiudicato a Biogen per la fornitura di **Benepali**.

17. Nella nota oggetto di gravame nel presente giudizio la Regione Piemonte ha dato indicazioni affinché nella cura della psoriasi il farmaco **Benepali** sia utilizzato in futuro sia nei pazienti *naive*, cioè nei pazienti che non hanno mai assunto prima alcun tipo di farmaco per la cura di tale patologia, che in quelli già precedentemente curati con Enbrel, purché con “*buona risposta clinica stabilizzata*”, con la precisazione che il medico curante rimane libero di prescrivere il farmaco precedentemente utilizzato – cioè l'*originator* Enbrel o altro farmaco non aggiudicatario della gara – dando atto con una relazione delle ragioni cliniche che rendono necessario il ricorso al farmaco non aggiudicatario.

18. Ebbene, secondo la ricorrente le dianzi riassunte indicazioni impartite dalla Regione Piemonte sarebbero illegittime perché: a) in sostanza in esse viene effettuata una valutazione di equivalenza terapeutica tra l'Enbrel ed il **Benepali**, che ai sensi dell'art. 15 comma 11 ter del D.L. 95/2012 spetta solo ad AIFA; b) ledono la libertà prescrittiva del medico curante; c) contrastano con una buona prassi, che suggerisce di evitare il c.d. "switch" terapeutico, ossia il cambio di farmaco in corso di terapia, in particolar modo quando si tratti di passare da un farmaco biotecnologico ad altro farmaco biotecnologico. Il Collegio ritiene tuttavia che nessuna di tali proposizioni sia fondata o possa essere considerata causa di illegittimità.

18.1. Quanto al primo aspetto si è già detto che l'equivalenza terapeutica tra Enbrel e **Benepali**, ovviamente nella cura delle sole patologie per le quali EMA, e poi AIFA, hanno autorizzato l'immissione in commercio, è implicita nel riconoscimento che **Benepali** è un farmaco *similator* rispetto a Enbrel, farmaco *originator* di riferimento e pertanto essa non necessita un preventivo parere di AIFA, come chiarito dalla Agenzia medesima nella determinazioni 204/2014 e 458/2016. Ovviamente la questione si porrebbe in termini radicalmente differenti ove la Regione pretendesse di utilizzare il **Benepali**, o lo stesso Enbrel, per la cura di patologie diverse da quelle per le quali è stata autorizzata la immissione in commercio di tali farmaci ovvero anche nel caso in cui si trattasse di curare un paziente, affetto da tali patologie, precedentemente curato con farmaci – di sintesi chimica o biotecnologici - a base di un differente principio attivo. Ma, come già precisato, ciò che qui viene in discussione è unicamente la possibilità di curare la psoriasi con farmaci tra i quali è stata accertata una similarità proprio per la cura della suddetta patologia, e del resto nella sostanza la ricorrente non contesta la possibilità di curare tale patologia dermatologica con il **Benepali** nei pazienti *naive*. L'argomento utilizzato dalla ricorrente per sostenere la non equivalenza dei farmaci di che trattasi, e cioè la affermata non sostituibilità "automatica" tra farmaco *originator* e farmaci ad esso simili, ora riconosciuta anche dall'art. 15 comma 11 *quater* del D.L. 95/2012, rimane quindi solo un argomento suggestivo, del tutto superato dalle chiarissime indicazioni impartite da AIFA nelle Linee guida approvate con la Determinazione del 6 marzo 2014, e comunque evocato impropriamente.

18.1.1. Infatti, quando si parla di "sostituzione automatica" di farmaci si allude ad un istituto che consente al farmacista, a fronte di una prescrizione medica, di vendere al paziente un farmaco "equivalente". L'istituto è stato disciplinato per la prima volta con l'art. 7 del D.L. n. 347/01, che nella formulazione vigente, non molto dissimile da quella originaria, prevede quanto segue:

“1. I medicinali, aventi uguale composizione in principi attivi, nonché forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie uguali, sono rimborsati al farmacista dal Servizio sanitario nazionale fino alla concorrenza del prezzo più basso del corrispondente prodotto disponibile nel normale ciclo distributivo regionale, sulla base di apposite

direttive definite dalla regione; [tale disposizione non si applica ai medicinali coperti da brevetto sul principio attivo].

2. Il medico nel prescrivere i farmaci di cui al comma 1, aventi un prezzo superiore al minimo, può apporre sulla ricetta adeguata indicazione secondo la quale il farmacista all'atto della presentazione, da parte dell'assistito, della ricetta non può sostituire il farmaco prescritto con un medicinale uguale avente un prezzo più basso di quello originariamente prescritto dal medico stesso.

3. Il farmacista, in assenza dell'indicazione di cui al comma 2, dopo aver informato l'assistito, consegna allo stesso il farmaco avente il prezzo più basso, disponibile nel normale ciclo distributivo regionale, in riferimento a quanto previsto nelle direttive regionali di cui al comma 1.

4. Qualora il medico apponga sulla ricetta l'indicazione di cui al comma 2, con cui ritiene il farmaco prescritto insostituibile ovvero l'assistito non accetti la sostituzione proposta dal farmacista, ai sensi del comma 3, la differenza fra il prezzo più basso ed il prezzo del farmaco prescritto è a carico dell'assistito con l'eccezione dei pensionati di guerra titolari di pensioni vitalizie”

18.1.2. L'art. 11 comma 12 del D.L. 1/2012, ha successivamente precisato che “Il medico, nel prescrivere un farmaco, e' tenuto, sulla base della sua specifica competenza professionale, ad informare il paziente dell'eventuale presenza in commercio di medicinali aventi uguale composizione in principi attivi, nonche' forma farmaceutica, via di somministrazione, modalita' di rilascio e dosaggio unitario uguali. Il farmacista, qualora sulla ricetta non risulti apposta dal medico l'indicazione della non sostituibilita' del farmaco prescritto, dopo aver informato il cliente e salvo diversa richiesta di quest'ultimo, e' tenuto a fornire il medicinale prescritto quando nessun medicinale fra quelli indicati nel primo periodo del presente comma abbia prezzo piu' basso ovvero, in caso di esistenza in commercio di medicinali a minor prezzo rispetto a quello del medicinale prescritto, a fornire il medicinale avente prezzo piu' basso. All'articolo 11, comma 9, del decreto-legge 31 maggio 2010, n. 78, convertito, con modificazioni, dalla legge 30 luglio 2010, n. 122, nel secondo periodo, dopo le parole: "e' possibile" sono inserite le seguenti: "solo su espressa richiesta dell'assistito e". Al fine di razionalizzare il sistema distributivo del farmaco, anche a tutela della persona, nonche' al fine di rendere maggiormente efficiente la spesa farmaceutica pubblica, l'AIFA, con propria delibera da adottare entro il 31 dicembre 2012 e pubblicizzare adeguatamente anche sul sito istituzionale del Ministero della salute, revisiona le attuali modalita' di confezionamento dei farmaci a dispensazione territoriale per identificare confezioni ottimali, anche di tipo monodose, in funzione delle patologie da trattare. Conseguentemente, il medico nella propria prescrizione tiene conto delle diverse tipologie di confezione”.

18.1.3. Le c.d. “liste di trasparenza” non sono altro che degli elenchi nei quali l’AIFA organizza i farmaci a brevetto scaduto e che servono prima di tutto al cittadino per comprendere se rispetto ad un determinato farmaco, proposto dal medico curante, esiste un farmaco “equivalente” e quale sia la differenza di prezzo.

18.1.4. La possibilità di procedere alla sopra descritta “sostituzione automatica” tra farmaci biosimilari, o tra farmaco originator di riferimento e suoi similari, è stata infine esclusa, dopo molte discussioni e polemiche, dal legislatore, che è intervenuto a disciplinare espressamente la materia con la L. 232/2016, introducendo nel corpo dell’art. 15 del D.L. 95/2012, il comma 11 quater, ove si afferma che “*Non è consentita la sostituibilità automatica tra farmaco biologico di riferimento e un suo biosimilare né tra biosimilari.*”. Questo spiega perché AIFA non abbia e non possa inserire nelle c.d. “liste di trasparenza” i farmaci biosimilari, la cui equivalenza terapeutica rispetto al farmaco originator di riferimento non può comunque essere messa in discussione in ragione di quanto dianzi esposto.

18.2. Quanto al secondo aspetto si deve rilevare che nel caso di specie, differentemente dal caso deciso da questo Tribunale con la sentenza n. 382/2017, le “Linee di indirizzo” impugnate non pongono alla libertà prescrittiva del medico curante alcuna condizione che possa, in qualche modo, esercitare una pressione psicologica, coartando la decisione del medico stesso. Le “Linee di indirizzo” impugnate consentono al medico curante di prescrivere l’Enbrel tanto al paziente *naive* quanto al paziente già in cura con l’Enbrel stesso con “*buona risposta clinica stabilizzata*”, richiedendo solo, a tal fine, di giustificare con ragioni cliniche la scelta del farmaco non aggiudicatario, che rimane il più costoso. Evitando automatismi, ma anzi facendo salva la possibilità di prescrizioni terapeutiche motivatamente indirizzate verso i trattamenti farmacologici più costosi, laddove giustificate da esigenze di cura non altrimenti perseguibili in modo egualmente efficace, le linee di indirizzo concretano un ragionevole punto di equilibrio tra gli interessi implicati nella vicenda e si pongono anche in coerenza con le indicazioni contenute nella sentenza di questa Sezione n. 382 cit..

18.2.1. Comunque si voglia interpretare le “Linee di indirizzo” la libertà prescrittiva del medico risulta comunque tutelata, ma allo stesso tempo limitata, direttamente dal legislatore statale, che al già citato art. 15, comma 11 quater, lett. b) del D.L. 95/2012, stabilisce che “*Il medico è comunque libero di prescrivere il farmaco, tra quelli inclusi nella procedura di cui alla lettera a), ritenuto idoneo a garantire la continuità terapeutica ai pazienti*”. Per il combinato disposto di tale previsione con quella richiamata, di cui alla precedente lett. a), risulta allora che il medico curante è libero di prescrivere al paziente uno qualsiasi dei farmaci ammessi a partecipare ad una gara indetta per la acquisizione di farmaci e che abbiano concorso nel medesimo lotto essendo accumulati tra loro dal principio attivo, dal dosaggio e dalla via di somministrazione. La possibilità di prescrivere un farmaco *originator* piuttosto che un biosimilare già utilizzato per la terapia di un paziente può quindi in concreto

essere limitata dal fatto che tale farmaco non abbia partecipato alla gara o vi abbia partecipato concorrendo in un altro lotto (diverso, ad esempio, per i dosaggi o la via di somministrazione). La indicazione delle ragioni cliniche, richiesta nelle “*Linee di indirizzo*” oggetto di impugnazione, non appare comunque concretamente idonea ad inficiare la libertà prescrittiva del medico curante, risultando peraltro utile a sollecitare una maggior ponderazione nella prescrizione del farmaco più costoso, e probabilmente anche a consentire una più capillare valutazione degli effetti prodotti dai farmaci sui pazienti. Per tale ragione il Collegio non ritiene che le impugnature “*Linee di indirizzo*” possano essere ritenute illegittime sol perché chiedono al medico curante di indicare le ragioni cliniche per le quali viene prescritto il farmaco non aggiudicatario.

18.3. Quanto alla indicazione di passare, nei pazienti già in cura con l’Enbrel, al farmaco **Benepali** ove tali pazienti abbiano dato un buona e stabilizzata risposta clinica, il Collegio ritiene, come già anticipato nella ordinanza cautelare, che *in parte qua* il ricorso sia inammissibile in quanto sostanzialmente finalizzato a sollecitare al Giudicante un inammissibile sindacato su una scelta che è espressione di discrezionalità amministrativa che non appare viziata da macroscopica illogicità, irragionevolezza o travisamento.

18.3.1. Il Collegio non ignora le particolarità che caratterizzano i farmaci biotecnologici, le quali derivano dal fatto che “*Un medicinale biologico è un prodotto il cui principio attivo è una sostanza biologica. Una sostanza biologica è prodotta, o estratta, da una fonte biologica che richiede per la sua caratterizzazione e per la determinazione della sua qualità una serie di esami fisico-chimico-biologici, nonché le indicazioni sul processo di produzione e il suo controllo*”. (Direttiva 2001/83/CE (come modificata dalla Direttiva 2003/63/CE). Nel documento EMA/837805/2011 si specifica ulteriormente che “*Per medicinale biologico si intende un medicinale che contiene uno o più principi attivi prodotti o derivati da una fonte biologica. Alcuni, come l’insulina, l’ormone della crescita e le eritropoietine, possono essere già presenti nell’organismo umano. I principi attivi dei medicinali biologici hanno una struttura più grande e più complessa rispetto alle sostanze dei medicinali non biologici. Solo gli organismi viventi sono in grado di riprodurre tale complessità. Proprio questa complessità, oltre al metodo di produzione, può determinare un certo grado di variabilità nelle molecole del medesimo principio attivo, soprattutto nei diversi lotti del medicinale*”.

18.3.2. Nel Secondo Concept Paper AIFA sui Medicinali Biosimilari, del 15 giugno 2016, si legge che “*medicinali biologici sono, quindi, farmaci il cui principio attivo è rappresentato da una sostanza prodotta o estratta da un sistema biologico. Tra i medicinali biologici sono compresi anche i medicinali biotecnologici che derivano dai seguenti processi di produzione: tecnologie da DNA ricombinante; espressione controllata di geni portatori di codici per proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti, comprese cellule trasformate di mammiferi; metodi a*

base di ibridomi e di anticorpi monoclonali (Doc. Ref. EMEA/74562/2006 Rev1).....

I medicinali biologici differiscono dalle sostanze attive sintetizzate tramite metodiche di chimica farmaceutica tradizionale per molti aspetti, tra i quali, ad esempio, la dimensione molecolare, la complessità strutturale, la stabilità del prodotto finale, il profilo delle impurezze e la possibilità di differenti modifiche co- e post-traduzionali rilevanti (ad esempio, differenti profili di glicosilazione). Inoltre, mentre i farmaci tradizionali costituiti da piccole molecole sono prodotti tramite sintesi chimica, la maggior parte dei farmaci biologici, essendo prodotti tramite procedimenti che operano su sistemi viventi (microrganismi o cellule animali), presentano numerosi aspetti di eterogeneità legati alla cellula ospite utilizzata, ai plasmidi impiegati per transfettare la cellula ospite e, quindi, trasferire il gene necessario per indurre l'espressione della proteina voluta, nonché alle condizioni di crescita e fermentazione e alle differenti metodiche di purificazione. Tutti questi materiali e procedure introducono elementi di differenziazione e non sono immediatamente trasferibili da un laboratorio ad un altro, contribuendo a determinare l'unicità del prodotto. Il processo di produzione di tali farmaci è talmente caratterizzante che si può affermare che "il prodotto è il processo di produzione". La struttura molecolare e il processo di produzione dei farmaci biologici giocano un ruolo importante nel determinarne il potenziale immunogenico definito come la capacità di indurre una reazione immunitaria nell'organismo. Tali molecole infatti possono essere riconosciute come "non-self" dall'organismo del paziente ed essere, in qualche caso, neutralizzate nel loro effetto, riducendo l'efficacia della terapia. La maggior parte delle risposte immunitarie indesiderate indotte dai prodotti biologici sono moderate e non producono effetti negativi significativi nel paziente. Non si può escludere, tuttavia, che possano verificarsi effetti nocivi gravi a detrimento della salute del paziente e dell'efficacia e della sicurezza della cura. Da quanto esposto è evidente come i farmaci biologici, per la variabilità intrinseca delle molecole e per la complessità delle tecniche di produzione, siano particolarmente difficili da caratterizzare e da riprodurre, al punto tale che alcune differenze possono sussistere anche tra i diversi lotti di uno stesso prodotto, soprattutto se si sono verificate variazioni nelle condizioni di produzione. Per questo motivo le Autorità regolatorie richiedono per la caratterizzazione e il controllo di qualità e di sicurezza dei medicinali biologici, oltre agli esami fisico-chimico-biologici e la descrizione dettagliata del processo di produzione, anche informazioni sul potenziale immunogenico e sui problemi di sicurezza che da questo possono derivare."

18.3.3. Le caratteristiche sopra ricordate, che riguardano tutti i farmaci c.d. biologici e biotecnologici, sono evidentemente presenti anche nei c.d. farmaci biosimilari, cioè nei farmaci biotecnologici simili a farmaci biotecnologici di riferimento per i quali è scaduta la copertura brevettuale: il procedimento di fabbricazione implica che i farmaci biosimilari sono simili ma non identici all'originator di riferimento, e proprio per questa ragione la similarità deve essere verificata alla stregua di studi di comparabilità. Per quel che interessa nella presente sede al Collegio preme

evidenziare che la sussistenza di differenze tra i farmaci biosimilari e quelli originali di riferimento è ben chiara, come è chiaro che sussistono differenze ineliminabili tra i vari farmaci biosimilari di un unico farmaco *originator*: tali differenze derivano appunto dal procedimento di fabbricazione, che utilizza materiale organico contenente cellule che possono scatenare reazioni immunitarie indesiderate in un numero di casi significativamente maggiore rispetto a quanto non si verifichi nell'utilizzo di farmaci a sintesi chimica.

18.3.4. Ciò precisato è però anche chiaro al Collegio che tra i documenti tecnico-scientifici allo stato esistenti e disponibili, non consta ve ne sia alcuno che vieti in modo categorico di somministrare a pazienti non *naive* farmaci biotecnologici differenti rispetto a quelli già utilizzati e ciò – si deve credere - per la ragione che le reazioni indesiderate alla somministrazione del nuovo farmaco costituiscono solo una eventualità che ha maggiore o minore probabilità di verificarsi in relazione alle caratteristiche soggettive del paziente trattato: da qui la raccomandazione, in più punti emergente dai documenti prodotti da parte ricorrente ed in particolare dal sopra citato “Secondo Concept Paper” di AIFA del 15 giugno 2016, secondo cui la scelta del farmaco da somministrare deve essere rimessa al medico curante, che è colui che meglio conosce le caratteristiche soggettive del paziente.

18.3.5. Tuttavia, come sopra si è visto, le “Linee di indirizzo” impugnate nell'ambito del presente giudizio in realtà non pregiudicano la libertà prescrittiva del medico, che non è esposto ad alcuna forma di sanzione per il caso di inappropriata/irregolare prescrizione del farmaco non aggiudicatario della gara, né consentono al farmacista la sostituzione automatica del farmaco prescritto dal medico, anche ove il medico curante abbia omesso di apporre alla ricetta la clausola di non sostituibilità (peraltro la indicata sostituibilità automatica è ora chiaramente esclusa dall'art. 15 comma 11 quater del D.L. 95/2012). Si deve inoltre considerare che le impugnate “Linee di indirizzo”, laddove impartiscono ai medici curanti l'indicazione di passare al farmaco **Benepali** anche nei pazienti già in cura con l'Enbrel, limitano tale indicazione alla constatazione che il paziente abbia già dato una buona risposta clinica e questa risulti stabilizzata: tale condizione di stabilità, se da una parte, come argomenta parte ricorrente, potrebbe suggerire di non apportare cambiamenti, d'altro canto pare al Collegio testimoniare del fatto che il paziente interessato non sembra particolarmente soggetto/esposto a reazioni immunogeniche, e pertanto, considerato anche il di lui buono stato di salute generale, risulta essere anche un paziente rispetto al quale si può provare a cambiare la terapia a favore del farmaco meno costoso.

18.3.6. La scelta della Regione Piemonte di dare ai medici curanti, mercé le impugnate “Linee di indirizzo”, l'indicazione di passare all'uso del farmaco **Benepali**, in ambito dermatologico, anche nei pazienti già curati con l'Enbrel con buona risposta clinica stabilizzata, risulta insomma circondata da diverse cautele e per tale ragione non appare contraria alla buona prassi medica che sconsiglia, specialmente con i farmaci biotecnologici, il c.d. “*switch terapeutico*”, il quale, tra

l'altro, non deve comportare di necessità reazioni avverse (con specifico riferimento al passaggio da Enbrel a **Benepali** si veda anche l'articolo "*Biosimilari: nuove prospettive, nuove aree terapeutiche*", apparso il 19 dicembre 2016 sulla rivista online Quotidiano Sanità, laddove si riferisce che uno studio di fase III condotto a Praga su Enbrel e **Benepali** ha visto somministrare il **Benepali** a pazienti che assumevano originariamente l'Enbrel, ai quali il **Benepali** non avrebbe procurato problemi: http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=46232). Per tale ragione la scelta della Regione Piemonte di indirizzare i medici curanti a prescrivere il **Benepali** anche a pazienti già in cura con l'Enbrel per patologie dermatologiche, sempre che si tratti di pazienti che abbiano dato una buona risposta clinica e questa risulti stabilizzata, anche se considerata quale manifestazioni di discrezionalità tecnica non può ritenersi illegittima, in quanto in realtà tale scelta non si pone in contrasto con prassi mediche.

18.3.7. Il fatto che la Regione Piemonte abbia scelto di indicare ai medici curanti di procedere allo "*switch terapeutico*" nei pazienti già in cura con Enbrel per patologie dermatologiche, sia pure con buona risposta clinica stabilizzata, non è però soltanto espressione di discrezionalità tecnica: tale fatto esprime anche la scelta, a carattere eminentemente discrezionale, di prendere posizione e di fare qualcosa di concreto per indirizzare la spesa sanitaria anche nei pazienti non *naive*. Rispetto a tale scelta i margini di sindacato del Giudice Amministrativo sono evidentemente quelli tipici del sindacato generale di legittimità, e richiedono un riscontro di macroscopica irrazionalità, illogicità o travisamento che non ha tanto ad oggetto la scelta medica di cambiare la terapia ai pazienti non *naive*, quanto piuttosto l'opportunità, in sé considerata, di intervenire in maniera esplicita evitando di delegare passivamente ogni scelta ai medici curanti. Il ricorso presentato da Pfitzer induce allora il Collegio a domandarsi se vi sia qualche ragione, tra quelle indicate da parte ricorrente, che debba indurre a ritenere illegittima la scelta della Regione Piemonte di intervenire in maniera attiva, a prescindere dalla soluzione in concreto adottata: il Collegio, tuttavia, non ravvisa nelle varie censure esposte da parte ricorrente alcuna che possa condurre ad affermare che la Regione avrebbe dovuto astenersi dall'impartire qualsiasi indicazione nella somministrazione del farmaco aggiudicatario ai pazienti *naive* o ai pazienti non *naive*. E' evidente, per il vero, che le Regioni non debbono impartire indicazioni di comportamento contrastanti con norme legislative (ad esempio arrogandosi una valutazione di equivalenza terapeutica che invece è demandata all'AIFA) e con i generali principi vigenti in materia di prestazioni sanitarie (segnatamente il principio di continuità terapeutica e quello della libertà prescrittiva del medico); tuttavia si deve riconoscere alle Regioni la potestà e la possibilità, muovendosi entro tali limiti, di dare prescrizioni tendenti a salvaguardare la salute dei pazienti o la finanza regionale, tanto più laddove – come nel caso di specie – un atteggiamento omissivo possa essere interpretato come una implicita delega di ogni decisione ai medici curanti e, per questa via, come un incondizionato avallo alla eventuale scelta di costoro di non ricorrere mai al farmaco biosimilare per

la cura di pazienti non *naive*, e magari anche per la cura di pazienti *naive*. L'AIFA stessa, del resto, nella Determina n. 458 del 2016 ha ricordato che “... *la possibilità di fornire raccomandazioni di appropriatezza terapeutica e prescrittiva non è intaccata dall'articolo 15, comma 11 ter, del decreto legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito con modificazioni nella Legge 7 agosto 2012, n. 135 e rimane prerogativa delle Regioni o loro delegati, in qualità di responsabili dei livelli assistenziali.*” Il Collegio non ritiene dunque che possa essere censurata la scelta della Regione Piemonte di intervenire, nel rispetto della legislazione e dei principi vigenti in materia, nel fornire raccomandazioni ed indicazioni idonee a garantire la appropriatezza terapeutica e prescrittiva, trattandosi di scelta discrezionale al cui annullamento, tra l'altro, il Collegio non potrebbe pervenire se non in applicazione di un principio, da ritenersi prevalente ma esso stesso espressione di discrezionalità amministrativa, ispirato ad una concezione diametralmente opposta, secondo cui la tutela della libertà prescrittiva del medico non tollerebbe alcun tipo di limitazione, ancorché proveniente da mere raccomandazioni, e quindi è necessariamente incompatibile con qualsiasi raccomandazione o invito la Regione voglia impartire: ma per questa via il Collegio finirebbe per sostituirsi inammissibilmente alla Regione nell'esercizio della discrezionalità che le è propria.

18.4. Parte ricorrente deduce, ancora, contrasto tra le “Linee di indirizzo” oggetto del presente giudizio e quelle che invece sono state elaborate e diffuse il 12 maggio 2016 relativamente all'uso di **Benepali** ed Enbrel per la cura delle malattie reumatiche: in tale caso, infatti, le “Linee di indirizzo” raccomandano di “*riservare particolare attenzione*”, nel passaggio da Enbrel a **Benepali**, a determinate categorie di pazienti, e cioè a pazienti poli-allergenici o con particolare sensibilità cutanea, pazienti fragili da un punto di vista emotivo, pazienti in età pediatrica, pazienti in gravidanza, pazienti in fase di malattia non sufficientemente controllata ed infine pazienti che utilizzano il farmaco con procedura *off label*, ovvero in condizioni diverse, per patologia, via o modalità di somministrazione, da quelle indicate dalla scheda tecnica o negli atti che ne hanno autorizzato la immissione in commercio.

18.4.1. Il Collegio osserva che in realtà tra le due “Linee di indirizzo” non si ravvisa contrasto, dal momento che in entrambe il passaggio da Enbrel a **Benepali** non è escluso o sconsigliato nei pazienti con patologie reumatiche. E' vero che nelle “*Linee di indirizzo*” diffuse con la nota del 12 maggio 2016 (doc. 14 di parte ricorrente), facenti capo ad un Gruppo di lavoro composto da altri specialisti, non si afferma chiaramente che l'uso del biosimilare deve essere privilegiato nei pazienti *naive* ed in quelli non *naive* con buona risposta clinica stabilizzata; tuttavia anche nel secondo caso il passaggio al biosimilare non viene affatto escluso, ed anzi ivi si precisa che “*Attualmente la tendenza dei clinici è quella di impiegare maggiormente i biosimilari in pazienti naive; la intercambiabilità del biosimilare in pazienti già in terapia si sta sviluppando parimenti alla disponibilità di informazioni sull'efficacia e sicurezza dello shift*”. Inoltre le categorie di pazienti relativamente ai quali è stata sollecitata

particolare attenzione ai fini di attuare il passaggio al farmaco biosimilare in realtà identificano pazienti tradizionalmente esposti ad un maggior rischio (donne in gravidanza, bambini, pazienti con malattia non ancora sotto controllo), ovvero pazienti poli-allergenici e quindi maggiormente esposti a quelle reazioni immunogeniche che più frequentemente si manifestano a seguito dell'uso di farmaci biotecnologici; i pazienti che utilizzano il farmaco originator *off label* rientrano infine, in tutta evidenza, in una categoria del tutto speciale perché utilizzano il farmaco *originator* in modo sostanzialmente sperimentale. Non pare dunque al Collegio che le indicate "Linee di indirizzo" siano inspiegabile espressione di un approccio completamente diverso ed incompatibile rispetto a quello emergente dalle "Linee di indirizzo" impugnate nel presente giudizio, anche perché nella nota del 12 maggio 2016, con cui il Dirigente del Settore Sanità della Regione ha diffuso le "Linee di indirizzo" riguardanti l'uso di **Benepali** nella cura delle patologie reumatiche, si richiama la necessità di corredare la prescrizione di farmaci non aggiudicatari con la relazione sulle ragioni cliniche che suggeriscono l'uso del farmaco non aggiudicatario ovvero con la segnalazione di sospetta reazione avversa.

19. Per tutti i dianzi esposti motivi il Collegio ritiene infondate le censure poste a fondamento del ricorso, che va pertanto respinto.

20. La relativa novità e complessità delle questioni affrontate giustifica tuttavia la compensazione delle spese del giudizio.

P.Q.M.

Il Tribunale Amministrativo Regionale per il Piemonte (Sezione Prima), definitivamente pronunciando sul ricorso, come in epigrafe proposto, lo respinge.

Spese compensate.

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

Così deciso in Torino nella camera di consiglio del giorno 24 gennaio 2018 con l'intervento dei magistrati:

Domenico Giordano, Presidente

Silvana Bini, Consigliere

Roberta Ravasio, Consigliere, Estensore

IL SEGRETARIO
L'ESTENSORE
Roberta Ravasio

IL PRESIDENTE
Domenico Giordano