

la Regione Veneto in persona del legale rappresentante p.t., rappresentata e difesa dagli Avvocati Ezio Zanon, Emanuele Mio, Cristina Zampieri e Luigi Manzi e domiciliata presso l'Ufficio di Segreteria del TAR in assenza di domicilio eletto in Roma,

la Regione Emilia Romagna in persona del legale rappresentante p.t. rappresentata e difesa dall'Avv. Rosaria Russo Valentini dello Studio Legale Russo Valentini presso il quale in Roma, Piazza Grazioli, n. 5 domicilia, Società Oftalmologica Italiana SOI – Associazione Medici Oculisti Italiani in persona del legale rappresentante p.t., rappresentata e difesa dagli Avvocati Raffaele La Placa e Valentino Vulpetti e domiciliata presso lo studio di quest'ultimo in Roma, Via Sabotino 2/A;
Roche s.p.a. in persona del legale rappresentante p.t.;

per l'annullamento

della determina n. 622 DG/2014 del 23 giugno 2014 con la quale l'AIFA su richiesta delle Regioni Veneto ed Emilia Romagna ha disposto l'inserimento del medicinale Bevacizumab-Avastin nell'elenco istituito ai sensi dell'art. 1 commi 4 e 4 bis del d.l. n. 536 del 1996 convertito nella legge n. 648/1996 per l'indicazione terapeutica “degenerazione maculare correlata all'età” (AMD);

del parere favorevole reso dalla Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA nella seduta del 9/10 giugno 2014 unitamente ai relativi allegati in parte qua,

del parere del Consiglio Superiore di Sanità Sezione V, reso nella seduta del 15 aprile 2014 e del provvedimento dell'AIFA del 30 luglio 2014, prot., n. P 81641 (confermativo della determina n. 622 del 23 giugno 2014), nonché di ogni altro atto, connesso, presupposto e consequenziale;

e con motivi aggiunti del 14 aprile 2015

della determina dell'AIFA n. 79 del 30 gennaio 2015 recante “Inserimento di una indicazione terapeutica del medicinale per uso umano “Bevacizumab – Avastin”

nell'elenco della legge n. 648/1996 – parziale modifica alla determina n. 622/2014 e sostituzione della stessa (Determina n. 79/2015)” che ha sostituito e modificato parzialmente la determina n. 622 del 23 giugno 2014, confermando l’inserimento del medicinale Bevacizumab – Avastin nell’elenco istituito ai sensi dell’art. 1, commi 4 e 4 bis del d.l. n. 536/1996 della legge n. 648/1996 per l’indicazione terapeutica “degenerazione maculare correlata all’età (AMD)”;

del parere reso dalla Commissione Tecnico – Scientifica dell’AIFA nelle sedute del 19, 20 e 21 del 1° gennaio 2015 unitamente ai relativi allegati in parte qua;

Visti il ricorso, i motivi aggiunti e i relativi allegati;

Visti gli atti di costituzione in giudizio di Aifa-Agenzia Italiana del Farmaco e di Ministero della Salute e di Regione Veneto e di Regione Emilia Romagna e di Soc Oftalmologica Italiana (Soi);

Viste le memorie difensive;

Visti tutti gli atti della causa;

Relatore nell'udienza pubblica del giorno 21 luglio 2015 la dott.ssa Pierina Biancofiore e uditi per le parti i difensori come specificato nel verbale;

Ritenuto in fatto e considerato in diritto quanto segue:

FATTO

1. Con ricorso notificato ai soggetti in epigrafe indicati in data 10 ottobre 2014 e depositato il successivo 13 ottobre 2014, la società farmaceutica ricorrente espone la complessa vicenda scientifica e giurisdizionale che ha visto inserire sul mercato i farmaci Avastin e Lucentis, quest’ultimo basato sul principio attivo Ranibizumab e commercializzato dalla stessa ricorrente su autorizzazione AIC e per il trattamento delle maculopatie essudative ed altre affezioni oftalmiche.

2. Il ricorso è rivolto contro il provvedimento dell'AIFA di introduzione nella Lista 648 (Lista ai sensi dell'art. 1, commi 4 e 4 bis della legge n. 648 del 1996) dei farmaci a carico del SSN del medicinale Avastin basato sul principio attivo Bevacizumab, già autorizzato per il trattamento del cancro al colon ed altre patologie oncologiche e commercializzato da Roche s.p.a. per il trattamento della degenerazione maculare correlata all'età.

2.1 La ricorrente rappresenta che i due farmaci sono derivati dalla importante scoperta scientifica di Genentech basata sulla umanizzazione dell'anticorpo murino che inibisce il fattore di crescita endoteliale vascolare ritenuto responsabile della formazione dei vasi sanguigni all'origine della formazione di cellule tumorali.

Al termine della sperimentazione Genentech concesse la licenza dei brevetti di Bevacizumab e di Ranibizumab rispettivamente a Roche per lo sviluppo e la commercializzazione di un medicinale oncologico e a Novartis per lo sviluppo e commercializzazione di un farmaco oftalmico.

Trattandosi di farmaci biotecnologici Avastin che si basa sulla molecola Bevacizumab e Lucentis che si basa sulla molecola Ranibizumab sono stati autorizzati all'immissione in commercio con procedura centralizzata ai sensi del Regolamento 726/2004/UE; Avastin è stato autorizzato dalla Commissione Europea il 12 gennaio 2005 per il trattamento di diverse tipologie di tumori tra cui quella del colon e Lucentis è stato autorizzato dalla Commissione Europea il 22 gennaio 2007 per il trattamento della cosiddetta forma "umida" della degenerazione maculare correlata all'età.

Accadeva che l'inclusione di Avastin e della molecola su cui esso si basa Bevacizumab e come farmaco utilizzabile per le maculopatie essudative nella cd. Lista 648 sia avvenuta solo successivamente e con determinazione dell'AIFA del 23 maggio 2007, dopo il parere della Commissione Tecnico Scientifica reso nella

seduta del 2/3 aprile 2007 e, sostiene la ricorrente, nonostante non fossero conosciuti i rischi oculari legati al farmaco Bevacizumab.

D'altro lato Lucentis, basato sul farmaco Ranibizumab, nella stessa seduta 2/3 aprile 2007, fu classificato in fascia "C" ossia tra i farmaci non rimborsabili dal SSN.

A seguito di ricorso della Novartis ed in adempimento di ordinanza del TAR Lazio del 31 ottobre 2007 la Commissione Tecnico Scientifica rivide la situazione e passò il farmaco Lucentis in fascia H-Osp previo riconoscimento della innovatività terapeutica rilevante, prevedendo il regime di rimborso del farmaco consistente nella restituzione totale fino a tre dosi del farmaco nel caso di non rispondenza alla terapia.

A causa delle segnalazioni dei numerosi effetti collaterali connessi all'utilizzo di Avastin la Commissione Tecnico Scientifica nella seduta 7/8 aprile 2009 deliberò l'esclusione di Avastin dalla lista dei farmaci per la cura della AMD - degenerazione maculare legata all'età, in ragione del rimborso di Lucentis e Macugen, quest'ultimo aggiuntosi ai due per la cura della maculopatia.

E su ricorso di Pfizer, titolare del brevetto di Macugen, con sentenza TAR Lazio n. 13777 del 27 maggio 2010 fu annullata in parte qua la precedente determinazione dell'AIFA del 4 marzo 2009 che consentiva ancora il rimborso di Avastin off - label per il trattamento di AMD in pazienti già trattati con Avastin.

Ed in attuazione di tale sentenza l'AIFA con determinazione del 28 ottobre 2010, preso atto del parere della CTS 28/29 settembre 2009, confermò l'uso di Avastin per il trattamento: I) della maculopatia essudativa non correlata all'età, II) del glaucoma neovascolare e per i pazienti già in cura con Avastin dovevano passare a cure a base di Macugen o Lucentis.

La vicenda giurisdizionale conosce anche una ordinanza del TAR Lazio del 18 aprile 2012, n. 1389 che ha ristretto maggiormente l'uso di Avastin che a quella

data dunque risultava ammesso nella Lista 648 per un numero residuale di patologie.

2.2. Espone ancora l'interessata che, a seguito di studi comparativi effettuati a livello internazionale tra il 2011 ed il 2012 emergeva che l'uso di Avastin nel trattamento della degenerazione maculare presentava una maggior frequenza di eventi avversi e l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) con decisione del 30 agosto 2012 precisava sia che Avastin non è formulato per uso intravitreale e sia l'esistenza di segnalazioni di gravi reazioni avverse oculari a seguito dell'uso intravitreale non approvato di Avastin frazionato e ricomposto da flaconcini approvati per somministrazione endovenosa.

Tali studi hanno portato alla totale esclusione di Avastin dalla Lista 648 con determinazione dell'AIFA in data 18 ottobre 2012 e su parere della Commissione Tecnico Scientifica, chiarendo che l'eventuale uso off-label di Avastin poteva avvenire solo in casi individuali e sotto responsabilità del medico, ai sensi del d.l. n.23/1998 convertito in legge n. 94/1998 cd. Legge Di Bella.

Il Ministero della Salute tuttavia richiedeva alla CTS di valutare sotto il profilo scientifico se ci fossero le condizioni per consentire la prosecuzione del trattamento intravitreale della maculopatia essudativa da parte di pazienti che avevano iniziato la terapia senza riuscire a completarla, ma nella seduta del 5/6 dicembre 2013 la CTS confermava l'esclusione, come pure la confermava nella seduta del 6/7/8 novembre 2013 a seguito della richiesta di approfondimento del Garante della Concorrenza e del Mercato

2.3 Rappresenta ancora la ricorrente che l'ulteriore step della vicenda è che, pure a seguito della conferma della esclusione avvenuta a novembre 2013, il Garante con provvedimento n. 24823 del 27 febbraio 2014 ha ritenuto di individuare un accordo illecito tra le società Hoffman LaRoche, Novartis AG, Roche s.p.a. e Novartis Farma s.p.a. diretto ad ostacolare la diffusione dell'uso off-label di

Avastin a vantaggio di Lucentis più costoso e ciò attraverso la presunta differenziazione artificiosa dei due prodotti.

Nonostante ciò l'AIFA confermava la sua posizione circa l'esclusione di Avastin dalla Lista 648 ribadendo che comunque "In Italia spesa e consumo del farmaco Lucentis sono tra i più bassi d'Europa".

E la correttezza dell'operato dell'AIFA veniva confermata con nota del 13 marzo 2014 da parte della Commissione Europea che ribadiva come "le modifiche alla Summary of Product Characteristics (SMPC) dell'Avastin sono state introdotte per informare i professionisti sanitari del fatto che l'Avastin non è stato formulato per uso intravitale e per avvertirli delle gravi reazioni avverse che sono state segnalate in relazione a tale uso non autorizzato".

2.4. Segue dunque la vicenda normativa che conosce la modifica dell'art. 1 della legge n. 648 del 1996 - sulla base della quale è effettuata la lista dei farmaci rimborsabili e non dal SSN - ad opera dell'art. 3 del d.l. 20 marzo 2014, n. 36 convertito con modificazioni in legge 16 maggio 2014, n. 79 stante il cui art. 4 bis: "Anche se sussista altra alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati, previa valutazione dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), sono inseriti nell'elenco di cui al comma 4, con conseguente erogazione a carico del Servizio sanitario nazionale, i medicinali che possono essere utilizzati per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza. In tal caso l'AIFA attiva idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti e assume tempestivamente le necessarie determinazioni.».

2.5 In conseguenza della pronuncia dell'AGCM del precedente 24 febbraio e prima della adozione del decreto legge, il Ministero della Salute con nota del 4 marzo 2014 richiedeva al Consiglio Superiore di Sanità un giudizio tecnico e

questo si pronunciava, dopo l'entrata in vigore del decreto legge, nelle sedute del 14 e 15 aprile 2014 nel senso che "I dati attualmente valutabili dalla Comunità Scientifica evidenziano che i medicinali Lucentis (Ranibizumab) e Avastin (Bevacizumab) pur nella diversità strutturale e farmacologica delle molecole, non presentano differenze statisticamente significative dal punto di vista dell'efficacia e della sicurezza nella terapia della degenerazione maculare senile.

Pertanto si ritiene che sussistano le condizioni per l'applicazione da parte dell'AIFA delle procedure di cui all'art. 3 del d.l. 20 marzo 2014 al fine di consentire il più presto possibile l'impiego dell'Avastin per il trattamento della degenerazione maculare senile".

3. Ne seguiva la determina AIFA del 23 giugno 2014 impugnata col ricorso principale in cui Avastin veniva reinserito nella Lista 648 con l'indicazione terapeutica della "degenerazione maculare correlata all'età AMD" anche se limitandone notevolmente l'utilizzo e cioè solo per il trattamento di tale patologia escludendo le altre patologie oculari e condizionandone l'uso a determinate modalità di confezionamento e alla erogazione solo presso strutture pubbliche.

4. Avverso tale provvedimento e quelli nell'epigrafe del ricorso indicati, la ricorrente deduce le censure che saranno meglio oltre esposte ed esaminate e conclude con istanza cautelare e per l'annullamento dei ridetti provvedimenti.

5. Si sono costituiti in giudizio il Ministero della salute e l'AIFA, nonché la Regione Veneto, la Regione Emilia Romagna, la Società Oftalmologica Italiana, rassegnando tutti conclusioni opposte a quelle della ricorrente.

6. Alla Camera di Consiglio del 5 novembre 2014 l'istanza cautelare è stata rinviata al merito ed alla pubblica udienza del 21 aprile 2015 il ricorso è stato rinviato ad altra data per la proposizione di motivi aggiunti.

7. Con tale impugnativa, notificata in data 13 aprile 2015, parte ricorrente ha gravato la modifica della determina AIFA principalmente opposta nella parte in cui

ha confermato l'inserimento del medicinale Bevacizumab – Avastin nell'elenco istituito ai sensi dell'art. 1, commi 4 e 4 bis del d.l. n. 536/1996 della legge n. 648/1996 per l'indicazione terapeutica “degenerazione maculare correlata all'età (AMD)”, ampliando il novero dei soggetti addetti alla somministrazione del medicinale.

Avverso tale nuovo atto la ricorrente deduce le censure in parte analoghe a quelle proposte col ricorso principale e che saranno meglio oltre esposte ed esaminate. Conclude per l'accoglimento del ricorso principale e dei motivi aggiunti.

8. Previo scambio di ulteriori memorie tra le parti il ricorso, infine, è stato trattenuto in decisione alla pubblica udienza del 21 luglio 2015.

DIRITTO

1. Il ricorso è infondato e va pertanto rigettato, come pure i motivi aggiunti.

2. Come in narrativa specificato, le doglianze finiscono per coincidere tra le due impugnative.

2.1. Con la prima censura parte ricorrente fa valere la violazione delle norme comunitarie, la violazione e falsa applicazione degli articoli 5, comma 1 e 6 della Direttiva 2001/83/CE, degli articoli 25 e 26 del Regolamento 726/2004/Ce e dei principi di cui alla Direttiva 89/105/CE. Nei motivi aggiunti riprende anche la violazione dell'art. 3 del Reg. n. 726/2004/CE

2.1.1. Sostiene che i provvedimenti impugnati si pongono in contrasto con le norme comunitarie nella rubrica del motivo indicate.

Osserva che l'obiettivo della norma introdotta a modifica della Legge 648 del 1996 a cura dell'art. 3 del decreto legge n. 36 del 2014 è stato senza alcun dubbio quello di favorire l'uso di medicinali meno costosi per il SSN, a seguito del provvedimento sanzionatorio dell'AGCM nei confronti di Novartis/Roche.

Tuttavia tale intendimento cozza con la finalità essenziale delle norme UE relative alla produzione ed alla distribuzione di medicinali che è quella di assicurare la tutela della sanità pubblica, attraverso il procedimento di autorizzazione.

Rappresenta che, nel caso in specie, l'art. 3 del cd. Decreto Lorenzin generalizza e rende sistematica, previa valutazione dell'AIFA, la possibilità di erogare a carico del SSN farmaci utilizzati per una indicazione diversa da quella autorizzata anche in presenza di una valida alternativa terapeutica, non per esigenze terapeutiche ma per esigenze finanziarie, finendo per minare alla radice il regime giuridico dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il cui scopo è quello della tutela della salute pubblica.

Ma la violazione della Direttiva 2011/83CE si manifesta anche perché, come emerge dai verbali delle sedute del Comitato Scientifico, ciò che viene somministrato off-label in campo oftalmologico è una formulazione ottenuta a partire da flaconcini di Avastin il cui contenuto viene scomposto, frazionato e ricomposto, creando un dosaggio diverso, una diversa forma farmaceutica, una diversa via di somministrazione e una presentazione per terapie diverse. Si tratta cioè di un prodotto del tutto diverso dall'Avastin autorizzato dalla Commissione europea e commercializzato da Roche e che pertanto avrebbe richiesto una diversa autorizzazione AIC.

Viola il Regolamento 726/2004/CE perché laddove stabilisce che l'AIFA deve attivare idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti, invece in presenza dei farmaci biotecnologici, come è l'Avastin, tale competenza spetta all'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).

Infine l'ammissione a rimborso per l'uso off-label di un farmaco come Avastin si pone in contrasto con la Direttiva 89/105/CE stante la quale il regime del rimborso non può mai compromettere il regime dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

A conclusione della ridetta censura propone la disapplicazione dell'art. 3 del Decreto Legge n. 36 del 2014 per contrasto con la normativa europea sopra rilevato e, nel caso vi siano dubbi, chiede il rinvio alla Corte di Giustizia per una interpretazione pregiudiziale ai sensi dell'art. 267 del Trattato, sia per i profili della rimborsabilità, sia per quelli della qualità, sicurezza ed efficacia per il malato.

2.2. Con la seconda censura deduce: violazione dell'art. 1, comma 4 bis della legge n. 648 del 1996, eccesso di potere per difetto e falsità dei presupposti, carenza di istruttoria tecnico scientifica, insussistenza di idonee evidenze scientifiche a supporto dell'affermata sovrapponibilità tra i due farmaci e dell'inserimento di Avastin nella Lista 648.

La censura è proposta come terza nei motivi aggiunti.

2.2.1. Con essa la società ricorrente osserva che sarebbe mancata la individuazione da parte dell'AIFA dei criteri in base ai quali applicare la disposizione neo introdotta nell'ordinamento e recata dal comma 4 bis dell'art. 1 della legge n. 648 del 1996.

E' mancata la definizione dell'approccio metodologico da seguire nelle proprie valutazioni allo scopo di consentire l'erogazione a carico del SSN per la cura in regime off-label della maculopatia con conseguenti ricadute sul diritto alla salute per ammissione a rimborso di un farmaco non autorizzato a fronte di farmaci debitamente registrati.

Sotto questo punto di vista né l'AIFA né il Comitato Scientifico hanno accertato la sovrapponibilità/equivalenza sulla base di idonee evidenze scientifiche.

In particolare il rapporto rischio/beneficio di Avastin è stato studiato e indagato con riferimento all'indicazione autorizzata ma non con riguardo alle indicazioni diffuse nella pratica off-label, finendo per affermarsi una sovrapponibilità di Bevacizumab con Ranibizumab sotto il profilo della sicurezza del tutto indimostrata.

La circostanza che dagli studi esistenti non emergerebbero significative divergenze di sicurezza e di efficacia tra i due farmaci non dimostra scientificamente la effettiva sovrapposibilità o equivalenza tra i due farmaci.

2.3. Con la terza censura, corrispondente alla quarta dei motivi aggiunti, l'interessata deduce l'eccesso di potere in tutte le figure sintomatiche ed in particolare per contraddittorietà (estrinseca ed intrinseca) con le precedenti valutazioni, per illogicità, difetto di motivazione e di istruttoria, falsità di presupposti, travisamento dei fatti, sviamento.

2.3.1. La ricorrente sostiene che la contraddittorietà dell'operato dell'Amministrazione consiste nella circostanza che dopo aver chiarito con la determina del 18 ottobre 2012 che l'esclusione di Avastin dalla lista 648 era dovuta a "segnalazione di problemi di sicurezza legati alla somministrazione intravitreale" allarme evidenziato da numerose segnalazioni provenienti da tutta Europa, l'AIFA ha chiarito che l'EMA, pur rivalutando il rapporto beneficio rischio del farmaco nell'uso intravitreale, anche in considerazione del fatto che Avastin non ha mai avuto l'indicazione per il trattamento della degenerazione maculare, ha però ribadito che l'uso di Avastin intravitreale non è approvato.

Con una recente comunicazione del 7 marzo 2014 ha specificato di avere sempre agito a tutela della salute. Nel prosieguo di tale comunicazione l'AIFA chiarisce che "Relativamente al trattamento del glaucoma neuro vascolare va nuovamente ribadito che Bevacizumab (Avastin) e Ranibizumab (Lucentis) sono due molecole simili come meccanismo di azione (inibiscono il fattore di crescita vascolare VEGF) ma non identiche tra loro né da un punto di vista farmacologico, né strutturale perché Avastin è un anticorpo intero, mentre Lucentis né è un frammento anticorpale,...Attualmente non sono stati ancora effettuati studi di farmacocinetica o farmacodinamica su Avastin nell'uso intravitreale, 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 Avastin per uso oftalmologico”.

E poi invece reintroduce Avastin nella Lista 648 col provvedimento impugnato e senza neppure procedere ad una rivalutazione della questione, ma effettuando una istruttoria meramente formale a seguito del provvedimento sanzionatorio di AGCM e senza superare i problemi di sicurezza dell'uso intravitreale di Avastin.

2.3.2 La contraddittorietà intrinseca si manifesta nella circostanza che l'AIFA, in sede di audizione al Consiglio Superiore di Sanità ha presentato e illustrato una articolata relazione nella quale sostanzialmente ha ribadito la propria posizione prudentiale, che ha continuato a sostenere anche dopo il rilascio del parere del Consiglio Superiore di Sanità in data 15 aprile 2014.

Come pure continuava a mantenere tale posizione nella relazione prodotta in sede di audizione presso il Consiglio nazionale dei Consumatori dell'8 maggio 2014 dove AIFA concludeva che: “l'uso intravitreale di bevacizumab potrebbe essere correlato alla maggiore incidenza di gravi effetti avversi rispetto a ranibizumab”, “Tali risultati confermano l'estrema cautela con cui bisognerebbe agire prima di consigliare trattamenti meno costosi tra cui nuovi regimi di dosaggio, in assenza di un profilo di sicurezza certo ed equivalente a quello delle terapie approvate.”

Ciò posto, ritiene parte ricorrente che si può piuttosto affermare che la corretta chiave di lettura della vicenda sta nel clamore suscitato dall'adozione del provvedimento sanzionatorio dell'AGCM che, sostituendosi e sovrapponendosi indebitamente alle valutazioni espresse dall'AIFA ha ritenuto di essere in grado di affermare l'inesistenza di differenze tra i due farmaci.

2.3.3 Anche sotto il profilo del difetto di istruttoria la determina n. 622 del 2014 si è basata sia sul verbale del Comitato Tecnico Scientifico di AIFA del 9/10 giugno 2014 sia su quello del Consiglio Superiore di Sanità del 15 aprile 2014.

Ma il primo si è limitato a prendere atto del parere del CSS e della nuova regolamentazione di cui al d.l. n. 36/2014.

Se non che, insiste ancora parte ricorrente, nel suo riferimento al parere – peraltro non vincolante – del Consiglio Superiore di Sanità in data 15 aprile 2014, anche l'atto di CTS è frutto di una istruttoria carente. Infatti, nonostante l'obiettivo della prima riunione di quest'ultimo dovesse essere quello di stabilire una metodologia di lavoro non risulta se tale metodologia sia stata poi seguita. Si è indicato come percorso necessitato l'esame degli studi clinici, ma non risulta se poi i componenti del Consiglio Superiore di Sanità abbiano proceduto ad un autonomo esame degli studi clinici.

2.3.4. Anche la motivazione appare carente; l'unica forma di motivazione rintracciabile dal verbale del CTS del 9 e 10 giugno 2014 sembra essere quella relativa al parere espresso dall'Ufficio Ricerca e Sperimentazioni cliniche dell'AIFA che si risolve nella apodittica affermazione che “nessuno studio ha infatti rilevato differenze statisticamente significative tra i due farmaci negli outcomes di sicurezza esaminati sia a livello sia sistemico”.

Né appare pertinente il richiamo all'assessment report dell'EMA Agenzia Europea dei medicinali per sostenere la sovrapponibilità sotto il profilo della sicurezza e dell'efficacia tra Bevacizumab (Avastin) e Ranibizumab (Lucentis). Lo stesso Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) della Agenzia Europea dei medicinali ha chiarito che gli studi esistenti (due) mostravano congiunti un numero significativamente superiore di seri eventi avversi nel caso di Avastin rispetto a Lucentis.

Ed è per questo che il CHMP ha poi chiesto la modifica dell' RCP di Avastin introducendo la precisazione che Avastin non è formulato per uso intravitale.

Ed è per questo ancora che la Commissione Europea ha poi confermato l'operato dell'AIFA con nota del 13 marzo 2014 sulla non sovrapponibilità sotto il profilo della sicurezza dei due farmaci.

Nel prosieguo la censura pone in evidenza studi più recenti (studio Kodjikian del 22 agosto 2014; Studio Yanuzzi del 18 settembre 2014) dai quali emergono gli effetti dell'uso di Avastin sotto il profilo del verificarsi di almeno un evento avverso sistemico grave (34% in più secondo il primo degli studi) o la concentrazione di proteine nei flaconcini di Avastin rispetto a Lucentis dalle conseguenze incerte che dovrebbero essere oggetto di valutazione (dal secondo degli studi indicati).

2.3.5. Ma anche se volesse considerarsi la determinazione dell'AIFA come motivata per relationem sulla base del parere del CSS pure esso è sprovvisto di idonea motivazione apparendo consistere in conclusioni frettolose e forzate piuttosto che in una accurata attività istruttoria/valutativa, non tenendo conto del dibattito tecnico scientifico sulla questione a tutt'oggi aperto.

2.4. Con l'ultima censura sia del ricorso principale che dei motivi aggiunti la ricorrente deduce la violazione degli articoli 7 e 10 della legge 7 agosto 1990, n. 241, violazione dei principi del giusto procedimento, del contraddittorio, della partecipazione della trasparenza e della imparzialità.

2.4.1 Lamenta dunque che gli atti impugnati si pongono in contrasto con gli obblighi di trasparenza e di partecipazione stabiliti dalla legge n. 241 del 1990 e con i principi di imparzialità e di buon andamento.

3. Le censure possono essere trattate a fattor comune in quanto coincidenti come sopra specificato.

Anzitutto va precisato che la complessa vicenda che ha portato l'Avastin ad essere prima incluso, poi escluso ed infine reincluso nella cd. Lista 648, a seguito della modifica operata nei confronti della Legge n. 648 del 1996 ad opera dell'art. 3,

comma 4 bis del d.l. 20 marzo 2014, n. 36 convertito con modificazioni in legge 16 maggio 2014, n. 79 è stata riportata in narrativa proprio allo scopo di contestare le dedotte violazioni delle norme comunitarie, di quelle nazionali e del lamentato eccesso di potere sotto più profili.

4. Col ricorso principale la ricorrente, in atto Azienda farmaceutica che, si ripete, commercia il Lucentis, basato sulla molecola Ranibizumab specifico per il trattamento delle maculopatie essudative ed altre affezioni oftalmiche classificato in classe H-Osp, si oppone alla determina AIFA n. 622 del 23 giugno 2014, che all'art. 1 testualmente stabilisce:

“Il medicinale “bevacizumab” è inserito nell’elenco istituito ai sensi dell’art. 1, commi 4 e 4 bis del d.l. n. 536/1996 convertito in legge n. 648/1996, per l’indicazione terapeutica “degenerazione maculare correlata all’età”.”

L’art. 2 della determina prosegue con le stringenti indicazioni in base alle quali il farmaco può essere suddiviso ed erogato, dal momento che esso si presenta disponibile in un dosaggio superiore a quello necessario per l’uso intravitreale, sicché ne è stata stabilita la suddivisione da parte delle farmacie ospedaliere in possesso dei necessari requisiti nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione, e la somministrazione è stata riservata “a Centri Oculistici ad alta specializzazione presso ospedali pubblici individuati dalle Regioni”, poi estesa agli ospedali privati, ma convenzionati col SSN.

Con i motivi aggiunti la ricorrente impugna la successiva determina n. 79 del 30 gennaio 2015, adottata dall’AIFA in quanto, a seguito di segnalazione dell’AGCM del 13 gennaio 2015 che ha formulato rilievi sull’uso off – label di Avastin, l’AIFA è tornata sulle modalità di somministrazione disponendo all’art. 2, lett. b) che “la somministrazione per uso intravitreale dovrà essere riservata esclusivamente a Centri ospedalieri ad alta specializzazione individuati dalle Regioni”, quindi non più in centri solo oculistici, per il resto rimanendo invariate le altre prescrizioni

della determina n. 622 del 23 giugno 2014 e soprattutto quella sulla suddivisione del farmaco che dovrà avvenire “esclusivamente da parte di farmacie ospedaliere in possesso dei necessari requisiti, nel rispetto delle norme di buona preparazione”.

5. Sotto il profilo logico vanno esaminate per prime le censure proposte rispettivamente per seconda e terza nel ricorso principale e per terza e per quarta con i motivi aggiunti, sostanzialmente legate al dedotto difetto di motivazione, di istruttoria ed eccesso di potere per difetto e falsità dei presupposti.

Con entrambe le censure l'interessata si propone di dimostrare che il reinserimento prima e la successiva modifica di esso in ordine alla molecola Bevacizumab siano stati adottati:

- senza definire il tipo di ricerche, né la metodologia da utilizzare ed i criteri per poter ritenere validi gli studi effettuati nell'ambito della comunità medico – scientifica;
- l'AIFA ed il Consiglio Superiore di Sanità si sono limitati a prendere atto degli studi disponibili, senza porsi il preliminare problema della loro idoneità al fine di accertare la sovrapposibilità o equivalenza tra i due farmaci, proprio perché Avastin e Lucentis rappresentano molecole diverse, studiate ed approvate per indicazioni terapeutiche differenti;
- in particolare il rapporto rischio - beneficio di Avastin è stato studiato con riferimento all'indicazione autorizzata per alcune forme di tumore del colon, ma non con riguardo alle indicazioni off – label e cioè con riguardo alla degenerazione maculare: gli studi IVAN e CATT che raffrontano i due farmaci hanno riguardato solo 1.735 pazienti mentre il programma di sviluppo clinico di Ranibizumab per Lucentis ha riguardato 86.000 pazienti;
- l'approccio di AIFA e CSS nel comparare i profili di efficacia e di sicurezza dei due farmaci si è basato sull'assenza di prove di diversità e non su una

dimostrazione scientifica dell'effettiva equivalenza tra i due farmaci, mentre a livello scientifico l'equivalenza si dovrebbe fondare su specifici studi head to head. Nel prosieguo la ricorrente approfondisce tali profili ricavandone la contraddittorietà nell'operato di AIFA, come sopra accennato, e che sarebbe probabilmente da giustificare da un lato con il provvedimento sanzionatorio adottato dall'AGCOM, che indebitamente sostituendosi e sovrapponendosi alle valutazioni espresse dall'AIFA ha ritenuto di essere in grado di affermare l'inesistenza di differenze tra i due farmaci e dall'altro con il provvedimento normativo, che, quasi immediatamente, ha adottato il Governo, di inserimento nell'art. 1 della legge n. 648 del 1996 del comma 4 bis.

5.1. Tali argomentazioni, che secondo le prospettazioni di parte ricorrente dovrebbero portare a concludere per l'uso inopinato da parte del sistema ospedaliero di un farmaco del quale non è provata la sostanziale equivalenza con quello distribuito da Novartis – il Lucentis – che invece è ampiamente sperimentato per tale uso, non possono essere condivise.

Anzitutto non pare al Collegio che il difetto di istruttoria sia condivisibile né che l'operato di AIFA sia inficiato da quella macroscopica contraddittorietà estrinseca ed intrinseca nelle scelte che hanno presieduto all'adozione dei due provvedimenti impugnati e per contestarli occorre far riferimento al parere del Consiglio Superiore di Sanità – Sezione V reso nella seduta del 15 aprile 2014, peraltro pure impugnato col ricorso principale, ma anch'esso sprovvisto di quei vizi che ricadono sulle due determine e che lo inficerebbero, secondo le tesi di parte ricorrente.

Le differenze che caratterizzano le due molecole Bevacizumab e Ranibizumab sono ben conosciute dal Consiglio Superiore che nel parere le esterna precisamente ed a tali arresti a livello scientifico ha pure fatto espresso riferimento la sentenza del Consiglio di Stato nel ricorso in appello proposto dalla Regione

Veneto avverso la sentenza con cui il TAR Veneto (sezione III, n. 1147/2013) ha ammesso temporaneamente l'erogazione di Avastin a carico del SSRegionale (C. Stato, sezione III, 8 settembre 2014, n. 4538).

In esso è premesso che Bevacizumab è un farmaco antineoplastico usato per via endovenosa ed è indicato in pazienti adulti per il carcinoma metastatico del colon e del retto oltre ad altri carcinomi di seguito elencati; che dal 2008 sono stati introdotti sul mercato italiano due farmaci con specifica indicazione per l'AMD quali Ranibizumab (Lucentis) e Pegaptanib (Macugen) e che le tre molecole (Bevacizumab, Ranibizumab e Pegaptanib) hanno in comune il meccanismo di azione, poiché riconoscono lo stesso bersaglio molecolare, ovvero le isoforme biologicamente attive del fattore di crescita delle cellule endoteliali vascolari.

Ma qua si ferma il riconoscimento della analogia tra Bevacizumab e le altre due molecole, perché nel prosieguo la V sezione del Consiglio Superiore di Sanità, ben chiarisce che “pur condividendo lo stesso bersaglio, sussistono, tuttavia, varie differenze sia di tipo strutturale sia di tipo farmacologico tra le molecole Bevacizumab e Ranibizumab;” ed il rapporto è effettuato tra queste due molecole sulle tre sopra indicate, perché esprimendosi con il linguaggio scientifico, Bevacizumab è il precursore di Ranibizumab, come mostra di ben conoscere la ricorrente (pag. 7 e 8 del ricorso introduttivo) e perché sono cioè “due anticorpi monoclonali che differiscono per l'assenza/presenza del frammento Fc”.

Segue, dunque, nel parere, la precisa indicazione delle differenze tra le due molecole.

Ma il punto cruciale di tale atto, ritenuto da parte ricorrente non sufficientemente motivato in ordine agli studi scientifici che ne sono alla base ed in ordine alla sperimentazione, contraddice proprio quanto sostenuto dall'interessata e che cioè non vi sia stata una sperimentazione head to head, laddove nelle premesse del parere il Consiglio fa proprio riferimento agli studi clinici sull'argomento

indicandoli espressamente: “Tenuto conto dei risultati dei diversi studi clinici che hanno confrontato i due farmaci (head to head) sia in termini di efficacia che di sicurezza e, in particolare degli studi clinici noti con gli acronimi di CATT- 1 (2011), CATT-2 (2012), IVAN (2012), MANTA (2013), GEFAL (2013);...”.

L’aspetto dunque finisce per essere smentito dal tenore letterale dell’atto oltre alla circostanza di presentare una insufficiente dimostrazione, laddove l’interessata insiste, anche nei motivi aggiunti, soprattutto su due studi clinici (CATT e IVAN), senza minimamente interessarsi degli altri citati nello stesso.

La circostanza dunque che il parere ponga in evidenza le differenze tra le due molecole potrebbe indurre a ritenere che la censura di parte ricorrente colga nel segno sotto il profilo della mancata sovrapponibilità, apparendo per di più non dimostrate la sicurezza dell’uso intravitreale di Avastin e l’efficacia o equivalenza rispetto a Lucentis ed in particolare perché il rapporto rischio beneficio di Avastin è stato indagato con riferimento all’indicazione autorizzata per il trattamento di forme tumorali, ma non con riguardo alle indicazioni diffuse nella pratica clinica off-label per la cura della maculopatia degenerativa.

Ma anche tali profili non presentano fondamento.

Fermo restando dunque che, lungi dal non avere indagato il parere sulle differenze sussistenti tra le due molecole in questione, la non sovrapponibilità dei due farmaci non ne rappresenta per questo un motivo di esclusione dalla preparazione e dalla somministrazione, come ritenuto dalla ricorrente.

Tanto vero che il problema di un farmaco che studiato per una determinata patologia tumorale in realtà potesse avere efficacia su altre patologie non necessariamente tumorali, è stato ritenuto così rilevante da spingere il legislatore ad adottare una modifica delle modalità di inserimento nella Lista 648 inserendo all’art. 1 del d.l. 21 ottobre 1996, n. 536 convertito in legge 23 dicembre 1996, n. 648 dopo il comma 4, il comma 4 bis con il d.l. 20 marzo 2014, n. 36 come

sostituito dalla legge di conversione 16 maggio 2014, n. 79, ampliando il novero delle possibilità di inserimento con riferimento non solo ai farmaci innovativi per i quali non esista una valida alternativa terapeutica (comma 4), anche ai farmaci innovativi per i quali esista una valida alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati e con riferimento a quei medicinali che possono essere utilizzati per una indicazione diversa da quella autorizzata.

E l'Avastin è appunto un farmaco con una indicazione terapeutica – la cura della degenerazione maculare senile – diversa da quella per cui sussiste l'autorizzazione alla sua immissione in commercio – antitumorale del colon e di altri organi – che si pone come alternativa terapeutica a farmaci già autorizzati per quella malattia – nel caso il Lucentis -.

Ciò posto, quando l'AIFA ha adottato la determina n. 622 che è del 23 giugno 2014 ne era autorizzata dalla modifica normativa introdotta dal decreto legge n. 36 del 2014 che all'epoca era stato già convertito in legge 16 maggio 2014, n. 79, con la conseguenza che se parte ricorrente intende tacciare di difetto di istruttoria il citato atto, allora dovrebbe ritenere inficiate le stesse disposizioni normative che ne sono alla base, posto che la determina non era altro che la conseguenza dell'ampliamento delle categorie di farmaci innovativi iscrivibili nella lista ed i cui effetti non erano annoverati nella originaria autorizzazione.

Rilevato dunque che sotto questo profilo e cioè che le due determine impugnate e lo stesso parere del Consiglio Superiore della Sanità non fanno altro che applicare la speciale disposizione introdotta dal decreto legge n. 36 del 2014, il problema della sovrapposibilità dei due farmaci, Lucentis ed Avastin nel momento in cui viene consentito l'inserimento nella Lista 648 di farmaci che hanno effetti diversi rispetto a quelli della originaria autorizzazione come è Avastin, e che viene inopinatamente enfatizzato da parte ricorrente, va, invece, ridimensionato.

5.2 Come vanno dunque ridimensionati i profili di difetto di motivazione e di istruttoria che riguardano il contenuto del citato parere, laddove il Consiglio Superiore si esprime nel senso che “i dati valutabili dalla comunità scientifica evidenziano che i medicinali Lucentis e Avastin non presentano differenze statisticamente significative dal punto di vista dell’efficacia e della sicurezza nella terapia della degenerazione maculare senile”.

Posto che la non precisa sovrapposibilità dei due farmaci va ricondotta ai parametri scientifici che caratterizzano dunque le due molecole ed esattamente espressi nel parere, laddove il Consiglio si riferisce, ad esempio, alla circostanza che Ranibizumab presenta un’emivita media di eliminazione dal vitreo di 9 giorni, mentre quella di Bavacizumab è leggermente inferiore (6,7); oppure che il confezionamento dei due farmaci è differente, laddove Ranibizumab (Lucentis) è costituito da una formulazione iniettiva ad uso intravitreale utilizzabile una sola volta al dosaggio di 0,5 mg al mese, mentre Bavacizumab (Avastin) è commercializzato in flacone da 4 ml di soluzione di farmaco alla dose di 1,25 mg e ciò permette più somministrazioni da uno stesso flacone, ciò posto dunque assumono invece rilievo le modalità di preparazione o meglio di suddivisione del farmaco e le modalità di somministrazione, aspetti che ineriscono cioè la sicurezza del farmaco.

Come pure osservato dal Consiglio di Stato nella sentenza sopra citata, posto che l’uso off-label di Avastin in ambito oftalmico comporta che il prodotto sia riconfezionato mediante estrazione dai flaconcini originali “Il riconfezionamento del farmaco deve avvenire con procedure atte a garantire la sterilità al fine di evitare rischi di infezioni batteriche” e va realizzato dunque in laboratori dotati di apposite attrezzature. (C. Stato, sezione III, n. 4538/2014 cit., punti 6.1. e 6.2).

E con la determina n. 622 del 2014 e la successiva modifica ad opera della determina n. 79 del 2015, sono stati proprio affrontati questi fondamentali aspetti

inerenti entrambi la sicurezza della manipolazione e della somministrazione del prodotto, attuando, per quanto possibile, la non discriminazione tra le strutture che possono somministrare il farmaco a carico del SSN che non sono così solo i Centri oculistici, ma i Centri Ospedalieri opportunamente individuati.

5.3 Va pure contestato l'altro profilo del dedotto eccesso di potere per difetto di istruttoria come correlato alla omissione, a dire della ricorrente che lo individua come autonomo e secondo motivo di doglianza nel ricorso principale, della necessaria previa individuazione della tipologia di ricerche, della metodologia da utilizzare e dei criteri per poter ritenere validi gli studi effettuati.

A parte che come già rilevato in altre analoghe occasioni le osservazioni di parte ricorrente (pagine da 70 a 72 dei motivi aggiunti) mirano a sostituire con proprie valutazioni quelle che sono di stretta competenza dell'Amministrazione nel caso dell'AIFA, sostenendo che né quest'ultima né il Consiglio Superiore di Sanità hanno tenuto in considerazione gli studi di metanalisi, che fornendo una lettura complessiva e combinata degli studi di confronto tra Avastin off-label e Lucentis hanno confermato la sussistenza di profili di rischio associati all'utilizzo di Avastin intravitreale, la doglianza è proprio sconfessata in radice dall'Avvocatura. Quest'ultima infatti ha osservato che la valutazione degli studi su Avastin era già stata compiuta dal Consiglio Superiore di Sanità nel parere reso su richiesta della Direzione Generale dei dispositivi medici, del servizio farmaceutico e della sicurezza delle cure del Ministero della Salute, laddove oltre tutto trattandosi di studi pubblicati su riviste internazionali superano il vaglio di attendibilità e credibilità degli organismi preposti alla accettazione per la pubblicazione sulla base di criteri predefiniti, con conseguente reiezione di tutti i profili.

5.4 Ma le superiori contestazioni consentono anche di confutare la prima delle doglianze proposte dalla ricorrente in ordine alle violazioni delle norme nella rubrica dei motivi indicate, poiché come pure condivisibilmente sostenuto dalla

difesa di AIFA, il punto centrale della questione è stato proprio quello dell'inserimento di Bevacizumab nell'elenco dei farmaci dispensabili off-label, punto affrontato dal legislatore con l'introduzione nell'art. 1 della Legge n. 648/96 del comma 4 bis.

Nella attuazione della citata disposizione normativa che consente l'erogazione del farmaco off-label a carico del SSN poi si pongono i problemi di sicurezza cui sono connessi l'apertura delle confezioni, il frazionamento e l'allestimento del preparato per l'uso intravitale cui rispondono il parere del Consiglio Superiore di Sanità del 15 aprile 2014, la determina AIFA n. 622 del 2014 e la successiva n. 79 del 2015, che sfuggono alle censure dedotte, per come sopra dimostrato.

Il profilo è pure approfondito dall'Avvocatura, laddove, nella memoria per l'udienza odierna, viene ripresa la distinzione tra farmaci classificati, ai fini della fornitura/dispensazione nella classe H-OSP, che possono essere utilizzati esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture assimilabili secondo quanto chiarito dall'art. 92 del d.lgs. 24 aprile 2006, n. 219 (Codice comunitario concernente i medicinali per uso umano) e non possono pervenire alle farmacie territoriali che non possono né commercializzarli, né dividerli e somministrarli e farmaci che sono inseriti nella classe USPL per la dispensazione in ambito ambulatoriale da parte dello specialista, laddove Avastin appartiene appunto al primo gruppo, stante la sua classificazione nella categoria H-OSP.

In base al quadro normativo sopra rilevato i provvedimenti impugnati appaiono dunque essenzialmente rivolti a garantire gli standard di sicurezza del prodotto Avastin secondo il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e il foglio illustrativo (FI) come modificati dall'EMA con procedura centralizzata ed in linea con la classifica H del prodotto stesso e nel pieno rispetto delle competenze normative di ciascuno dei soggetti coinvolti dal processo. Lo Stato, che dopo la dovuta modifica normativa della Lista n. 648, per il tramite dei propri organi

tecniche come è l'AIFA si è espresso nel merito delle condizioni di uso del farmaco off label, caratterizzato come Avastin da particolare complessità e le Regioni che provvedono ad individuare i centri di alta specializzazione presso cui dovrà essere somministrato il medicinale, sempre nel rispetto del regime di fornitura che è ospedaliero. A queste prescrizioni vanno aggiunte le modalità di somministrazione previste dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dei farmaci già autorizzati per l'uso intravitale (Lucentis, Macugen, Ozurdex) e la possibilità di somministrazione nei centri di alta specializzazione anche di natura privata nel rispetto delle condizioni di sicurezza di cui sopra, come disposta dalla determina n. 79 del 2015, su segnalazione dell'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato, con la conseguenza che anche la prima censura va respinta sotto tutti i profili.

5.5 Quanto, infine, alla censura di violazione degli obblighi partecipativi, nel richiamare il contenuto dell'art. 7 della legge n. 241 del 1990, la difesa pubblica fa osservare, ancora un volta in maniera del tutto condivisibile, che, trattandosi di inserimento nell'elenco dei farmaci off-label con onere a carico del SSN di Avastin, il provvedimento non era destinato a produrre effetti nei confronti della ricorrente che produce il farmaco Lucentis, e che peraltro non ha mai presentato neppure istanze di audizione o di altre forme di partecipazione, con conseguente reiezione pure della ridetta censura.

6. Per le superiori considerazioni il ricorso ed i motivi aggiunti vanno del tutto respinti.

5. La novità e la complessità delle questioni esaminate consentono, ai sensi degli artt. 26, comma 1, c.p.a. e 92, comma 2, c.p.c., di compensare interamente le spese di lite tra le parti costituite in giudizio.

P.Q.M.

Il Tribunale Amministrativo Regionale per il Lazio (Sezione Terza Quater) definitivamente pronunciando sul ricorso, come in epigrafe proposto, rigetta il ricorso principale ed i motivi aggiunti.

Spese compensate.

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

Così deciso in Roma nella camera di consiglio del giorno 21 luglio 2015 con l'intervento dei magistrati:

Linda Sandulli, Presidente

Pierina Biancofiore, Consigliere, Estensore

Alessandro Tomassetti, Consigliere

L'ESTENSORE

IL PRESIDENTE

DEPOSITATA IN SEGRETERIA

Il 13/01/2016

IL SEGRETARIO

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