

La terza sezione del Consiglio di Stato rimette alla Corte di Giustizia una questione interpretativa relativa alla compatibilità con le direttive disciplinanti l'autorizzazione alla immissione in commercio di farmaci per uso umano, dell'impiego di medicinali c.d. *off label* con oneri a carico del SSN

[Cons. St., sez. III, ord., 19 dicembre 2016, n. 5373 – Pres. Lipari, Est. Santoleri](#)

Sanità – Medicinali off-label – Oneri a carico del SSN pur in presenza di valida alternativa terapeutica – Mancanza della autorizzazione alla immissione in commercio – Compatibilità con il diritto comunitario – Rinvio pregiudiziale alla Corte di Giustizia UE

Deve essere rimessa alla Corte di giustizia dell'UE la seguente questione pregiudiziale ex art. 267 del TFUE:

a) Se le disposizioni di cui alla Direttiva 2001/83/CE, come successivamente modificata, e segnatamente gli articoli 5 e 6, in relazione anche al secondo considerando della direttiva stessa, ostino all'applicazione di una legge nazionale (il più volte citato art. 1, comma 4-bis del decreto legge) che, al fine di perseguire finalità di contenimento di spesa, incentivi, attraverso l'inclusione nella lista dei medicinali rimborsabili dal servizio sanitario nazionale, l'utilizzazione di un farmaco al di fuori della indicazione terapeutica autorizzata nei confronti della generalità dei pazienti, indipendentemente da qualsiasi considerazione delle esigenze terapeutiche del singolo paziente e nonostante l'esistenza e la disponibilità sul mercato di farmaci autorizzati per la specifica indicazione terapeutica;

b) Se l'art. 3 n. 1 della Direttiva 2001/83/CE (formula magistrale), possa applicarsi nel caso in cui la preparazione del prodotto farmaceutico, benché eseguita in farmacia sulla base di una prescrizione medica destinata ad un singolo paziente, sia comunque effettuata serialmente, in modo eguale e ripetuto, senza tener conto delle specifiche esigenze del singolo paziente, con dispensazione del prodotto alla struttura ospedaliera e non al paziente (tenuto conto che il farmaco è classificato in classe H-OSP) e con utilizzazione in una struttura anche diversa da quella in cui è stato operato il confezionamento;

c) Se le disposizioni di cui al Regolamento (CE) n. 726/2004, come successivamente modificato, e segnatamente gli articoli 3, 25 e 26, nonché l'allegato, che assegnano all'Agenzia europea per i medicinali (EMA) la competenza esclusiva a valutare i profili di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali aventi come indicazione terapeutica il trattamento di patologie oncologiche, sia nell'ambito della procedura di rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio (Procedura centralizzata obbligatoria), sia al fine del monitoraggio e del coordinamento delle azioni di farmacovigilanza successive all'immissione del farmaco sul mercato, ostino all'applicazione di una legge nazionale che riservi all'autorità regolatoria nazionale (AIFA) la competenza ad assumere determinazioni in merito ai profili di sicurezza dei medicinali, connessi al loro uso off-label, la cui autorizzazione rientra nella competenza esclusiva della Commissione Europea, in considerazione delle valutazioni tecnico scientifiche effettuate dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA);

d) Se le disposizioni di cui alla Direttiva 89/105/CEE, come successivamente modificata, e segnatamente l'art. 1 par. 3), ostino all'applicazione di una legge nazionale che consenta allo Stato membro, nell'ambito delle proprie decisioni in materia di rimborsabilità delle spese sanitarie

sostenute dall'assistito, di prevedere la rimborsabilità di un farmaco utilizzato al di fuori delle indicazioni terapeutiche precisate nell'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dalla Commissione Europea, o da un'Agenzia specializzata europea, all'esito di una procedura di valutazione centralizzata, senza che ricorrano i requisiti previsti dagli art. 3 e 5 della direttiva 2001/83/CE. (1)

(1) I. - La controversia, insorta tra due case farmaceutiche concorrenti che ha visto il coinvolgimento dell'AIFA, concerne l'impiego dei farmaci c.d. *off label* ovvero dei farmaci che il medico, in base al fondamentale principio di libertà di giudizio e di indipendenza della scelta terapeutica, può prescrivere, quando lo ritenga utile per la salute del paziente, secondo una diversa indicazione terapeutica, un diverso dosaggio e con riferimento a un diverso gruppo di pazienti rispetto a quelli per i quali detto farmaco ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio ("AIC") e che risultano riportati nel "Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto" "RCP": il RCP rappresenta il documento ufficiale approvato dalla Agenzia del Farmaco in sede di rilascio della autorizzazione e contiene le indicazioni terapeutiche e le modalità di somministrazione del farmaco, rappresentando l'atto d'indirizzo fondamentale per l'utilizzo standard del prodotto da parte dei medici e delle strutture sanitarie (c.d. utilizzo "*on label*" perché conforme alle indicazioni standard).

Nel passato l'impiego dei farmaci *off label* poteva avvenire con oneri a carico del SSN mediante inserimento in un elenco speciale definito "lista 648" con provvedimento dell'AIFA solo in caso di "inesistenza di una valida alternativa terapeutica", secondo quanto previsto dall'art. 1, comma 4 del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536 convertito, senza modificazioni, dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648.

Per effetto della modifica normativa introdotta dalla legge n. 79 del 2014 di conversione del decreto legge 20 marzo 2014, n. 36, è oggi possibile per l'AIFA inserire nella "lista 648" – e dunque con oneri a carico del servizio sanitario nazionale – prodotti farmaceutici utilizzabili per un'indicazione terapeutica diversa da quella per la quale sono stati autorizzati, nonostante vi siano in commercio altri farmaci autorizzati per la cura di quella specifica patologia.

La materia del contendere concerne la legittimità delle delibere dell'AIFA con le quali un determinato medicinale, commercializzato da una casa farmaceutica, è stato inserito nella c.d. "lista 648", consentendone il rimborso da parte del servizio sanitario nazionale (SSN) per l'utilizzo *off-label* nella cura di una malattia, nonostante esista in commercio altro farmaco, commercializzato da altra società (ricorrente nel presente giudizio) e registrato espressamente per la cura di tale patologia.

Tale scelta è stata verosimilmente ispirata da ragioni di risparmio economico stante la rilevante differenza di prezzo tra i due farmaci, a parità di efficacia terapeutica.

La III sezione prospetta che il sistema di sostanziale fungibilità tra farmaco registrato per una specifica finalità terapeutica (c.d. *on label*) ed utilizzo *off label* di altro farmaco possa porsi in contrasto con le direttive comunitarie che disciplinano il procedimento di autorizzazione alla immissione in commercio di farmaci per uso umano, considerato che il farmaco *off label* è formalmente privo della autorizzazione in

relazione all'impiego che se intende fare in via succedanea rispetto a quello specificamente autorizzato per il trattamento della malattia.

In sintesi prospetta la possibile violazione del principio comunitario dell'essenzialità ed inderogabilità dell'AIC sancito dell'art. 6, comma 1, della Direttiva 2001/83/CE, anche in considerazione del fatto che la portata generalizzata del principio di fungibilità introdotto dalla normativa nazionale non consentirebbe di ritenere applicabili le eccezioni di cui all'art. 3 della direttiva (formule galeniche e magistrali, preparate in farmacia, farmaci utilizzati per prove e ricerche, medicinali per terapie avanzate preparate su base non ripetitiva) e di cui all'art. 5, comma 1, della stessa direttiva, che consente allo Stato membro, "conformemente alla legislazione in vigore e per rispondere ad esigenze speciali" di poter "escludere nell'ambito dell'applicazione della presente direttiva i medicinali forniti per rispondere ad un'ordinazione leale e non sollecitata, elaborati conformemente alle prescrizioni di un operatore sanitario autorizzato e destinati ad un determinato paziente sotto la sua personale e diretta responsabilità".

Ciò anche in considerazione del fatto che la Corte di Giustizia dell'Unione Europea nella sentenza del 16 luglio 2015 (cause riunite C-544 e C-545, in *Rass. dir. farmaceutico*, 2015, 1159), in relazione all'interpretazione dell'art. 3 n. 1 della direttiva 2001/83/CE - riferito alla cosiddetta "formula magistrale" - ha ritenuto che i medicinali devono essere preparati "in farmacia" "in base alle indicazioni di una farmacopea" e "destinati ad essere forniti direttamente ai pazienti che si servono in tale farmacia" precisando che tali condizioni devono sussistere cumulativamente (cfr. § 66 e § 67).

Sulla scorta di tali considerazioni la sezione ha investito la Corte di Giustizia della UE delle questioni interpretative indicate nella massima.

Presso la Corte di Lussemburgo risulta pendente altra questione sottoposta da Cons. Stato, Sez. VI, 11 marzo 2016, n. 966, in *Rass. dir. farmaceutico*, 2016, 259, secondo cui <<Va rimessa alla corte di giustizia dell'Unione europea la questione se, anche alla luce delle previsioni contenute nella direttiva 2001/83 Ce ed in particolare nell'art. 5 relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci, l'art. 101 Tfu consenta di considerare sostituibili e di includere, quindi, nell'ambito dello stesso mercato rilevante un farmaco utilizzato off label ed un farmaco dotato di Aic in relazione alle medesime indicazioni terapeutiche>>.

II. - In materia di disciplina dei farmaci e di quelli *off-label* in particolare, si segnalano per completezza:

a) Cons. Stato, Sez. III, 3 luglio 2015, n. 3322, in *Foro it.*, 2016, III, 181, relativa alla vendita di prodotti medicinali preparati industrialmente;

b) Cass. pen., Sez. V, 8 aprile 2015, n. 14218, in *Rass. dir. farmaceutico*, 2015, 1037, secondo cui <<integra il reato di illecita interruzione volontaria di gravidanza di cui all'art. 19 l. n. 194/1978 la condotta della gestante che abbia assunto con modalità off-label un noto farmaco abortivo (Cytotec) in assenza di patologie in atto tali da giustificare l'utilizzo e in situazione di ricovero presso una struttura ospedaliera, quindi senza motivo di assumere iniziative autonome di tipo farmacologico omettendo l'avallo dei sanitari>>;

c) Corte cost., 29 maggio 2014, n. 151, in *Foro it.*, 2015, I, 1183, secondo cui <<è inammissibile, per difetto di rilevanza, la questione di legittimità costituzionale del combinato disposto degli art. 1, 4° comma, d.l. 21 ottobre 1996 n. 536, convertito in l. 23 dicembre 1996 n.

648, e 8 d.leg. 24 aprile 2006 n. 219, nelle parti in cui non prevedono che le regioni, su cui ricadono concretamente i costi dei farmaci dispensati dal servizio sanitario nazionale, possano, quanto meno, avere potere di iniziativa e partecipazione procedimentale riguardo alla richiamata procedura di autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco per uso «off-label», che necessariamente deve poi essere istruita e conclusa dalla competente autorità statale, e stabiliscono che costituisca «valida alternativa» al farmaco straordinariamente autorizzato «off-label» la sola esistenza sul mercato di un farmaco autorizzato «on-label» di almeno pari efficacia terapeutica, senza attribuire pertanto alcun rilievo, al fine di integrare il concetto di «valida alternativa», anche al necessario e imprescindibile fattore economico, correlato alla primaria esigenza di controllo della spesa pubblica, in riferimento agli art. 2, 3, 2° comma, 97, 1° comma, e 119, 1° e 4° comma, cost.>>;

d) Commissione UE, decisione 19 luglio 2013, Lundbeck Ltd, in *Foro it.*, 2015, IV, 326, con nota di ARNAUDO, relativa al rapporto fra disciplina della concorrenza, produzione, commercializzazione e prezzo dei farmaci.