

La Corte di giustizia UE afferma che il mero riconfezionamento di un farmaco al fine di un suo uso *off-label* non richiede nuova autorizzazione per la messa in commercio e che non risulta in contrasto con il diritto europeo la normativa nazionale che prevede il monitoraggio di AIFA su medicinali il cui impiego *off-label* è posto a carico del SSN.

**Corte di giustizia dell'Unione europea, sezione I, sentenza 21 novembre 2018, C- 29/17 – Novartis Farma spa c. AIFA – Roche Italia spa**

**Unione europea – Regolazione farmaceutica – Riconfezionamento di medicinale – Direttiva europea sui farmaci per uso umano – Applicabilità.**

**Unione europea – Regolazione farmaceutica – Riconfezionamento di medicinale – Uso *off-label* – Condizioni.**

**Unione europea – Regolazione farmaceutica – Uso *off-label* di medicinale – Rimborso del servizio sanitario nazionale – Farmacovigilanza**

*L'articolo 3, punto 1, della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, come modificata dalla direttiva 2012/26/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 25 ottobre 2012, deve essere interpretato nel senso che l'Avastin, dopo essere stato riconfezionato alle condizioni stabilite dalle misure nazionali in causa nel procedimento principale, rientra nell'ambito di applicazione della direttiva 2001/83, come modificata dalla direttiva 2012/26 (1).*

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

*Gli articoli 3, 25 e 26 del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali, come modificato dal regolamento (UE) n. 1027/2012 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 25 ottobre 2012, devono essere interpretati nel senso che essi non ostano ad una misura nazionale che – come quella risultante dall'articolo 1, comma 4 bis, del decreto legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante « Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996 », convertito dalla legge del 23 dicembre 1996, n. 648, come modificato dal decreto legge del 20 marzo 2014, n. 36, convertito dalla legge del 16 maggio 2014, n. 79 – autorizza l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) a monitorare medicinali come l'Avastin, il cui impiego per un uso non coperto dall'autorizzazione all'immissione in commercio («*off-label*») è posto a carico finanziario del Servizio*

*Sanitario Nazionale (Italia) e, se del caso, ad adottare provvedimenti necessari alla salvaguardia della sicurezza dei pazienti (3).*

(1-3) I. – Con la sentenza in rassegna (in *Foro it.*, 2019, IV, 100 con nota di PARZIALE) la Corte di giustizia dell'UE – chiamata a pronunciarsi in sede di rinvio pregiudiziale da Cons. Stato, sez. III, ordinanza 19 dicembre 2016, n. 5373 (in *Rass. dir. farmaceutico*, 2017, 64 nonché oggetto della News US in data 9 gennaio 2017) – ha chiarito che un farmaco oggetto di riconfezionamento ai fini di un suo impiego *off-label* rientra pur sempre nell'ambito di applicazione della direttiva 2001/83/CE (recante codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano), non necessita di nuova autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) ed è legittimamente sottoposto dalla normativa interna al monitoraggio di AIFA per il suo uso *off-label* posto a carico del SSN.

II. – Alla base del rinvio pregiudiziale vi è la controversia, insorta tra due case farmaceutiche concorrenti con il coinvolgimento dell'AIFA, concernente 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'AIC e che risultano riportati nel "Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto" (RCP): quest'ultimo 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 nel giudizio *a quo* concerne la legittimità delle delibere dell'AIFA con le quali un determinato medicinale (l'Avastin), 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 (il Lucentis), commercializzato da altra società 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 del Consiglio di Stato 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 seguenti quattro questioni interpretative:

- *"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";*

- *"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";*
- *"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)";*
- *"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".*

III. – Nella sentenza in rassegna la Corte di giustizia UE giunge alla elaborazione delle massime riportate sulla base del seguente percorso argomentativo:

- sulla seconda questione:
  - a) con la seconda questione, che deve essere preliminarmente esaminata, il giudice del rinvio chiede, in sostanza, se l'articolo 3, punto 1, della direttiva 2001/83

debba essere interpretato nel senso che l'Avastin, dopo essere stato riconfezionato, ai fini del suo utilizzo *off-label*, in base alle condizioni stabilite dalle misure nazionali in causa nel procedimento principale, rientra nell'ambito di applicazione di tale direttiva, ovvero se si integri la previsione derogatoria prevista dalla norma citata, relativa ai medicinali preparati in farmacia, vuoi in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente, vuoi in base alle indicazioni di una farmacopea e destinati ad essere forniti direttamente ai pazienti che si servono presso tale farmacia;

- b) si deve constatare che l'esclusione dall'ambito di applicazione della direttiva 2001/83 prevista dall'articolo 3 della stessa riguarda esclusivamente i medicinali «preparati» in farmacia, vale a dire quelli prodotti in farmacia, cioè le formule magistrali e le formule officinali, mentre l'Avastin non rientra in alcuna di tali categorie, essendo prodotto non già in farmacie aperte al pubblico oppure ospedaliere, bensì in modo industriale nei laboratori della società Roche, titolare della sua AIC;
- c) le operazioni di riconfezionamento dell'Avastin effettuate conformemente alle misure nazionali in causa nel procedimento principale non modificano in modo sostanziale la composizione, la forma o altri elementi essenziali di tale medicinale e non sono quindi equiparabili alla «preparazione» di un nuovo medicinale derivato dall'Avastin attraverso una formula magistrale oppure una formula officinale;
- d) si deve aggiungere che un'interpretazione dell'articolo 3 della direttiva 2001/83 tale da escludere dall'ambito di applicazione di tutte le sue disposizioni l'Avastin che abbia subito le operazioni di riconfezionamento, oggetto delle misure nazionali in causa nel procedimento principale, comporterebbe l'interruzione del controllo istituito da tale direttiva su tutta la catena di distribuzione del medicinale, mentre il considerando 35 della direttiva stabilisce che essa mira ad «esercitare un controllo su tutta la catena di distribuzione dei medicinali, dalla loro fabbricazione o importazione nell'[l'Unione] fino alla fornitura al pubblico, così da garantire che i medicinali stessi siano conservati, trasportati e manipolati in condizioni adeguate»;
- sulla prima questione:
  - e) con la prima questione, il giudice del rinvio chiede, in sostanza, se l'articolo 6 della direttiva 2001/83 debba essere interpretato nel senso che esso osta a misure nazionali come quelle in causa nel procedimento principale, che stabiliscono le condizioni alle quali l'Avastin può essere riconfezionato ai fini del suo impiego per indicazioni terapeutiche in ambito oftalmico non coperte dalla sua AIC e, in caso affermativo, se l'articolo 5 di tale direttiva debba essere interpretato nel

senso che esso consente, a titolo derogatorio, di giustificare misure di questo tipo;

- f) la normativa dell'Unione in materia di prodotti farmaceutici non vieta né la prescrizione di un medicinale «*off-label*» né il suo riconfezionamento ai fini di tale uso, ma subordina dette operazioni al rispetto di condizioni stabilite dalla normativa medesima, tra le quali figura l'obbligo di possedere un'AIC nonché un'autorizzazione di fabbricazione, autorizzazioni che sono oggetto, rispettivamente, degli articoli 6 e 40 della direttiva 2001/83;
- g) fatti salvi gli accertamenti in punto di fatto a cui è tenuto il giudice del rinvio, il riconfezionamento dell'Avastin alle condizioni previste dalle misure nazionali in causa nel procedimento principale non necessita di un'AIC allorché tale operazione è prescritta da un medico mediante una ricetta individuale ed è effettuata da farmacisti ai fini della somministrazione di tale medicinale in ambito ospedaliero;
- h) dunque l'articolo 6 della direttiva 2001/83 deve essere interpretato nel senso che esso non osta a misure nazionali come quelle in causa nel procedimento principale, che stabiliscono le condizioni alle quali l'Avastin può essere riconfezionato ai fini del suo impiego per indicazioni terapeutiche in ambito oftalmico non coperte dalla sua AIC;
- sulla quarta questione:
  - i) con la quarta questione, il giudice del rinvio chiede, in sostanza, se l'articolo 1, paragrafo 3, della direttiva 89/105, secondo il quale nessun elemento di tale direttiva consente la commercializzazione di un medicinale per il quale non sia stata rilasciata l'AIC prevista all'articolo 6 della direttiva 2001/83, debba essere interpretato nel senso che esso osta a misure nazionali come quelle in causa nel procedimento principale;
  - j) tenuto conto della risposta fornita alla prima questione, non vi è luogo a rispondere a tale questione;
- sulla terza questione
  - k) con la terza questione, il giudice del rinvio chiede, in sostanza, se gli articoli 3, 25 e 26 del regolamento n. 726/2004 debbano essere interpretati nel senso che essi ostano ad una misura nazionale che, come quella risultante dall'articolo 1, comma 4 *bis*, del decreto legge n. 536/96, autorizza l'AIFA a monitorare medicinali come l'Avastin, il cui impiego per un uso «*off-label*» è posto a carico finanziario del SSN e, se del caso, ad adottare provvedimenti necessari alla tutela della sicurezza dei pazienti, per il motivo che essa lede le competenze esclusive dell'EMA relative ai medicinali soggetti alla procedura centralizzata;

- l) è vero che il regolamento n. 726/2004, in particolare agli articoli da 5 a 9, conferisce all'EMA una competenza esclusiva a procedere all'esame delle domande di AIC nell'ambito della procedura centralizzata:
  - l1) tuttavia, come risulta dalla risposta data alla prima questione, il riconfezionamento dell'Avastin alle condizioni stabilite dalle misure nazionali in causa nel procedimento principale non necessita dell'ottenimento di un'AIC;
  - l2) di conseguenza, tali misure, non diversamente dall'articolo 1, comma 4 *bis*, del decreto legge n. 536/96, non possono ledere la competenza esclusiva conferita all'EMA per l'esame delle domande di AIC nell'ambito della procedura centralizzata.

IV. – Per completezza si segnala quanto segue:

m) sui farmaci *off-label*:

- m1) G.M. CAVO, *Impiego di farmaci off-label e razionalizzazione della spesa*, in *Riv. trim. dir. pubbl.*, 2014, 1071 (ove ampi riferimenti normativi, dottrinali e giurisprudenziali); B. BERTAN, *L'ordinanza di rinvio pregiudiziale del Consiglio di Stato nel caso I760, Roche/Novartis - farmaci Avastin-Lucentis: la valutazione concorrenziale degli accordi di licenza e l'uso off-label del farmaco nella definizione di mercato rilevante*, in *Riv. dir. ind.*, 2017, 402;
- m2) Commissione UE, decisione 19 luglio 2013, *Lundbeck Ltd*, in *Foro it.*, 2015, IV, 326 con nota di ARNAUDO, specificamente sul rapporto tra disciplina della concorrenza, produzione, commercializzazione e prezzo dei farmaci;
- m3) Corte di giustizia UE, grande sezione, sentenza 23 gennaio 2018, in causa C-179/16, *Hofman/La Roche* in *Foro it.*, 2018, IV, 122 secondo cui: I] *“l'articolo 101 TFUE dev'essere interpretato nel senso che, ai fini dell'applicazione di tale articolo, un'autorità nazionale garante della concorrenza può includere nel mercato rilevante, oltre ai medicinali autorizzati per il trattamento delle patologie di cui trattasi, un altro medicinale la cui autorizzazione all'immissione in commercio non copra detto trattamento, ma che è utilizzato a tal fine e presenta quindi un rapporto concreto di sostituibilità con i primi. Per determinare se sussista un siffatto rapporto di sostituibilità, tale autorità deve – sempreché le autorità o i giudici competenti a tal fine abbiano condotto un esame della conformità del prodotto in questione alle disposizioni vigenti che ne disciplinano la fabbricazione o la commercializzazione – tener conto del risultato di detto esame, valutandone i possibili effetti sulla struttura della domanda e dell'offerta”*; II] *“l'articolo 101, paragrafo 1, TFUE dev'essere*

*interpretato nel senso che un'intesa convenuta tra le parti di un accordo di licenza relativo allo sfruttamento di un medicinale la quale, al fine di ridurre la pressione concorrenziale sull'uso di tale medicinale per il trattamento di determinate patologie, miri a limitare le condotte di terzi consistenti nel promuovere l'uso di un altro medicinale per il trattamento delle medesime patologie, non sfugge all'applicazione di tale disposizione per il motivo che tale intesa sarebbe accessoria a detto accordo"; III] "l'articolo 101, paragrafo 1, TFUE dev'essere interpretato nel senso che costituisce una restrizione della concorrenza «per oggetto», ai sensi di tale disposizione, l'intesa tra due imprese che commercializzano due medicinali concorrenti, avente ad oggetto – in un contesto segnato dall'incertezza delle conoscenze scientifiche – la diffusione presso l'Agenzia europea per i medicinali, gli operatori sanitari e il pubblico, di informazioni ingannevoli sugli effetti collaterali negativi dell'uso di uno di tali medicinali per il trattamento di patologie non coperte dall'autorizzazione all'immissione in commercio di quest'ultimo, al fine di ridurre la pressione concorrenziale derivante da tale uso sull'uso dell'altro medicinale"; IV] "l'articolo 101 TFUE dev'essere interpretato nel senso che una siffatta intesa non può giovare dell'esenzione prevista al paragrafo 3 di tale articolo";*

n) sul rapporto tra competenza statale e competenza regionale, in relazione all'utilizzo di farmaci *off-label*:

n1) Corte cost. 12 gennaio 2011, n. 8, in *Foro it.*, 2011, I, 2618 e in *Giur. it.*, 2011, 2492 con nota di GIGANTE, che ha giudicato incostituzionale l'art. 35 l. reg. Emilia-Romagna 22 dicembre 2009 n. 24, nella parte in cui stabiliva che la regione, avvalendosi della commissione regionale del farmaco, potesse prevedere, in sede di aggiornamento del prontuario terapeutico regionale, l'uso di farmaci anche al di fuori delle indicazioni registrate nell'autorizzazione all'immissione in commercio (Aic), quando tale estensione consentisse, a parità di efficacia e di sicurezza rispetto a farmaci già autorizzati, una significativa riduzione della spesa farmaceutica a carico del servizio sanitario nazionale e tutelasse la libertà di scelta terapeutica da parte dei professionisti del servizio sanitario nazionale;

n2) Corte cost. 29 maggio 2014, n. 151, in *Foro it.*, 2015, I, 1583, che ha dichiarato inammissibile 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.lgs. 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*.