

L'AUTORITÀ GARANTE DELLA CONCORRENZA E DEL MERCATO

NELLA SUA ADUNANZA del 27 febbraio 2014;

SENTITO il Relatore Professore Piero Barucci;

VISTO l'articolo 101 del Trattato sul Funzionamento dell'Unione Europea;

VISTO il D.P.R. 30 aprile 1998 n. 217;

VISTO il Regolamento del Consiglio (CE) n. 1/2003, del 16 dicembre 2002;

VISTA la Comunicazione della Commissione sulla cooperazione nell'ambito della rete delle autorità garanti della concorrenza, del 27 aprile 2004;

VISTA la delibera del 6 febbraio 2013, con la quale è stata avviata un'istruttoria, ai sensi dell'articolo 14 della legge 10 ottobre 1990, n. 287, nei confronti delle società F.Hoffmann-La Roche Ltd., Genentech Inc., Novartis AG, Novartis Farma S.p.A., Roche S.p.A. per accertare l'esistenza di violazioni dell'articolo 101 del TFUE;

VISTA la comunicazione delle risultanze istruttorie, inviata alle parti in data 25 ottobre 2013, e i successivi chiarimenti inviati in data 20 dicembre 2013;

VISTA la comunicazione alla Commissione Europea, ai sensi dell'articolo 11, paragrafo 4, del Regolamento (CE) n. 1/2003;

VISTE le delibere adottate in data 13 novembre 2013 e 20 dicembre 2013, nelle quali il termine di chiusura del procedimento è stato prorogato rispettivamente al 13 febbraio 2014 e 28 febbraio 2014;

VISTI gli atti del procedimento e la documentazione acquisita nel corso dell'istruttoria;

CONSIDERATO quanto segue:

I. IL PROCEDIMENTO ISTRUTTORIO

1. In data 6 febbraio 2013, a seguito di alcune denunce pervenute dalla Associazione Italiana Unità Dedicare Autonome Private di Day Surgery (di seguito anche Aiudapds) e dalla Società Oftalmologica Italiana (SOI), l'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato (Autorità) ha avviato un'istruttoria, ai sensi dell'articolo 14 della legge n. 287/1990, nei confronti delle società F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Roche), Genentech Inc. (Genentech), Novartis AG (Novartis), Novartis Farma S.p.A. (Novartis Farma), Roche S.p.A. (Roche Italia), per presunte infrazioni dell'articolo 101 TFUE relativamente alla commercializzazione in Italia dei farmaci Avastin e Lucentis.

2. In data 14 febbraio 2013 sono state effettuate verifiche ispettive presso le sedi delle società Roche Italia, Novartis Farma e Alcon Italia S.p.A., quest'ultima società facente parte del gruppo Novartis. La notifica del provvedimento di avvio dell'istruttoria alle società di diritto estero Roche, Novartis e Genentech è avvenuta secondo le procedure di notifica internazionale del provvedimento originale in lingua italiana con copia tradotta, per la cura dell'Ufficio Unico degli Ufficiali Giudiziari del Tribunale di Roma. Roche e Novartis risultano aver ricevuto notifica dei citati provvedimenti in data 19 marzo 2013 per il tramite del Zivilgericht Basel-Stadt; Genentech risulta aver ricevuto notifica in data 5 aprile 2013 per il tramite di Process Forwarding International, Official Process Server to U.S. Department of Justice and U.S. State Department.

3. In data 26 marzo 2013 la Regione Emilia-Romagna e l'associazione di consumatori Altroconsumo (Altroconsumo) hanno formulato istanza di partecipazione al procedimento ai sensi dell'art. 7, comma 1, lett. *b*), del D.P.R. n. 217/1998, che è stata accolta.

4. Nel corso del procedimento si sono tenute le seguenti audizioni: la Regione Emilia-Romagna è stata sentita in data 27 maggio 2013; Aiudapds in data 29 maggio

2013; la Regione Veneto in data 31 maggio 2013; SOI in data 14 giugno 2013; l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in data 17 giugno 2013; Roche, Genentech e Roche Italia congiuntamente in data 19 giugno 2013.

5. Richieste di informazioni sono state indirizzate alle società Roche, Novartis, Genentech, Roche Italia, Novartis Farma, Pfizer Italia S.r.l. (Pfizer), Bayer S.p.A. (Bayer), IMS Health S.p.A. (IMS), nonché alla European Medicines Agency (EMA). Roche e Novartis, cui sono state richieste informazioni in data 9 maggio 2013, hanno preliminarmente rappresentato la necessità di ottenere apposita autorizzazione alla trasmissione delle informazioni richieste da parte delle autorità svizzere competenti ai sensi dell'art. 271 del codice penale svizzero. Le due società hanno quindi espletato le attività necessarie all'ottenimento di tale autorizzazione, fornendo le informazioni richieste rispettivamente in data 11 luglio 2013 (Roche) e 9 agosto 2013 (Novartis).

6. Le parti hanno ripetutamente esercitato il diritto di accesso agli atti del procedimento, a decorrere dal marzo 2013.

7. In data 25 ottobre 2013 è stata inviata alle parti la comunicazione delle risultanze istruttorie (CRI), con fissazione del termine di acquisizione degli elementi probatori, ai sensi dell'art. 14, comma 1, della legge 10 ottobre 1990, n. 287, e dell'art. 14, comma 2, del D.P.R. 30 aprile 1998, n. 217, alla data del 27 novembre 2013. In data 20 dicembre 2013, a seguito di richieste pervenute dalle imprese Parti, sono stati inviati chiarimenti in merito alle modalità di calcolo delle stime economiche contenute nelle CRI: di conseguenza, al fine di consentire l'esercizio di un pieno contraddittorio, il termine di acquisizione degli elementi probatori è stato differito al 27 gennaio 2014. Il termine di chiusura del procedimento è stato prorogato una prima volta su istanza delle imprese al 13 febbraio 2014, quindi al 28 febbraio 2014 in conseguenza del differimento del termine di acquisizione degli elementi probatori di cui sopra.

8. Tutte le parti del procedimento hanno presentato memorie conclusive, che sono pervenute in data 22 gennaio 2014: in data 27 gennaio 2014 si è svolta l'audizione finale dinanzi al Collegio dell'Autorità.

II. LE PARTI

9. F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Roche) è una società di diritto svizzero con sede legale a Basilea, a capo operativo del gruppo Roche, presente a livello mondiale nella produzione e commercializzazione di prodotti farmaceutici e diagnostici. Il controllo del gruppo è riconducibile ad alcuni componenti della famiglia Roche-Oeri attraverso la società Roche Holding Ltd., di cui detengono un complessivo 50,01% sulla base di uno *shareholder pooling agreement* stipulato nel 1948 e tuttora vigente¹; il restante capitale sociale è ripartito tra una società facente parte del gruppo Novartis, detentrici di una partecipazione pari al 33,33%, e altri azionisti minori. Nel 2012 il fatturato mondiale di Roche è stato pari a [10-15 miliardi di]^{*} euro².

10. Genentech Inc. (Genentech) è una società per azioni statunitense con sede legale a San Francisco, attiva nello sviluppo e produzione di farmaci biotecnologici. Genentech fa parte del gruppo Roche in quanto interamente controllata da Roche, la quale ne ha detenuto la maggioranza assoluta sin dal 1990 con l'acquisto di una quota pari al 55,9%, e ne ha infine rilevato l'intero capitale sociale nel marzo 2009 con un'offerta pubblica di acquisto relativa al restante 44,1%. Nel 2012 il fatturato mondiale di Genentech è stato pari a [10-15 miliardi di] euro.

11. Roche S.p.A. (Roche Italia) è la filiale italiana del gruppo Roche e ha sede legale a Milano. Nel 2012 il fatturato di Roche Italia è stato pari a 951.850.000 euro, interamente realizzato in Italia.

12. Novartis AG (Novartis) è una società per azioni di diritto svizzero con sede legale a Basilea, a capo operativo dell'omonimo gruppo svizzero, presente a livello mondiale nella produzione e commercializzazione di prodotti farmaceutici. Novartis è una *public company* quotata presso le borse di Zurigo e New York. Nel 2012 il fatturato mondiale del gruppo Novartis è stato pari a [40-45 miliardi di] euro.

¹ Secondo quanto da ultimo comunicato da Roche, tale controllo esclusivo è rimasto immutato anche a seguito della recente fuoriuscita dal *pool* di un suo componente (cfr. doc. 342, risposta di Roche a richiesta di informazioni, pp. 25-26).

* Nella presente versione alcuni dati sono omessi, in quanto si sono ritenuti sussistenti elementi di riservatezza o di segretezza delle informazioni.

² Tale fatturato non consolida i fatturati di Roche Italia e Genentech, in quanto all'interno del gruppo Roche tutte le società risultano consolidate esclusivamente nella *holding* finanziaria Roche Holding Ltd. (cfr. doc. 433, p. 2).

13. Novartis Farma S.p.A. (Novartis Farma) è la filiale italiana del gruppo Novartis e ha sede legale a Origgio (Varese). Nel 2012 il fatturato di Novartis Farma è stato pari a 957.262.000 euro, interamente realizzato in Italia.

14. L'Associazione Italiana Unità Dedicare Autonome Private di Day Surgery (Aiudapds) è un'associazione di circa quaranta strutture sanitarie private operanti sul territorio nazionale, alcune delle quali specializzate in oftalmologia. Aiudapds è parte del procedimento in quanto soggetto denunciante.

15. La Società Oftalmologica Italiana (SOI) è un'associazione scientifica con circa 5.000 soci, rappresentanti oltre il 60% degli oculisti operanti sul territorio nazionale. La SOI, che costituisce la più grande società oftalmologica a livello europeo, è parte del procedimento in quanto soggetto denunciante.

16. La Regione Emilia-Romagna è una regione a statuto ordinario dello Stato italiano, con capoluogo Bologna e una popolazione di circa 4,5 milioni di abitanti.

17. L'Associazione Altroconsumo (Altroconsumo) è un'associazione di consumatori senza fini di lucro iscritta al Consiglio Nazionale dei Consumatori e degli Utenti, con sede sociale a Milano e circa 300.000 associati.

IV. LE RISULTANZE ISTRUTTORIE

18. Le condotte d'impresa aventi rilevanza per il procedimento in epigrafe interessano alcuni farmaci biotecnologici³ impiegati nella cura di patologie della vista. Tenuto conto dell'elevata specificità della materia, si forniscono qui di seguito alcune informazioni rilevanti sotto il profilo normativo-regolamentare e industriale.

³ I farmaci si distinguono in prodotti chimici, cioè aventi un principio attivo ottenuto mediante procedimenti di sintesi chimica, e biotecnologici, il cui principio attivo corrisponde a sostanze prodotte o estratte da un sistema biologico. Farmaci chimici e biotecnologici si differenziano tra loro per il rispettivo disegno interno: infatti, mentre i primi hanno strutture perlopiù semplici e basso peso molecolare (cui consegue la relativa agevolezza della loro sintesi chimica e quindi della produzione/replica industriale), i secondi presentano complesse strutture proteiche tridimensionali e alto peso molecolare. Da tali caratteristiche dipendono molte variabili, spesso di difficile replicazione nell'ambito del processo di produzione, e la cui complessità è anche la principale giustificazione addotta per i prezzi solitamente assai più elevati che i farmaci biologici presentano rispetto a quelli dei chimici (in proposito v. utilmente il documento di AIFA, *I farmaci biosimilari*, 13 maggio 2013, pp. 3 ss., http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/AIFA_POSITION_PAPER_FARMACI_BIOSIMILARI.pdf. Con specifico riferimento alla questione dei prezzi dei farmaci biotecnologici v. Joan Rovira et al., *The impact of biosimilars' entry in the EU market*, gennaio 2011, p. 11, http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_market_012011_en.pdf).

IV.1 Il contesto normativo

19. Con specifico riferimento al diritto dell'Unione Europea (UE), la principale disciplina dei prodotti farmaceutici destinati a uso umano è contenuta nella direttiva 2001/83/CE e nel regolamento n. 726/2004/CE⁴.

Autorizzazione al commercio e farmacovigilanza

20. Un prodotto farmaceutico può essere immesso sul mercato solo al termine di un lungo *iter* scientifico-amministrativo, composto di varie fasi di studio e sperimentazione, previo ottenimento di un'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) da parte di apposite autorità (c.d. agenzie del farmaco). Mentre negli Stati Uniti (USA) l'agenzia del farmaco competente al rilascio della relativa AIC è la U.S. Food and Drug Administration (FDA), nell'ambito della UE sussiste una ripartizione di competenze tra la European Medicines Agency (EMA) e autorità nazionali dei singoli Stati membri.

21. Più nello specifico, ai sensi del reg. n. 726/2004/CE l'EMA ha competenza esclusiva sulla procedura centralizzata per l'ottenimento dell'AIC valida a livello comunitario. Tale procedura è prevista esclusivamente per una determinata serie di farmaci, tra cui quelli biotecnologici, e consiste in una valutazione della documentazione presentata dall'impresa richiedente (Marketing Authorization Holder, MAH) che viene effettuata da un apposito comitato scientifico (Committee for Human Medicinal Products, CHMP) e trasmessa alla Commissione UE, la quale adotta una decisione con cui conferisce un'AIC valida per tutto il territorio UE. Sempre a EMA, sulle base delle valutazioni del CHMP, spettano eventuali interventi di revisione dell'AIC di un farmaco autorizzato con procedura centralizzata, interventi che possono dipendere (1) dall'emergere di variazioni nel profilo rischio/beneficio, (2) da apposite richieste del MAH.

22. Quando non è prevista la procedura centralizzata, l'amministrazione dell'AIC di un farmaco resta di competenza delle singole agenzie del farmaco nazionali, ciascuna per il proprio territorio. Con riguardo all'Italia, soggetto di riferimento è in tal senso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ente di diritto pubblico dotato di

⁴ *Direttiva n. 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano*, in GU L311 del 28 novembre 2001, pp. 67 ss. (in Italia la direttiva ha avuto attuazione con il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219); *Regolamento n. 726/2004/CE 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*, in GU L136 del 30 aprile 2004, pp. 1 ss.

personalità giuridica, istituito dal decreto legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito in legge 24 novembre 2003, n. 326.

23. Contestualmente alla concessione dell'AIC, sia essa centralizzata o nazionale, l'agenzia del farmaco competente approva un documento relativo alle indicazioni terapeutiche, vie e modalità di somministrazione del farmaco: tale documento, denominato Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP, traduzione italiana di *Summary of Product Characteristics*, SmPC, compreso nel documento informativo generale predisposto da EMA per ogni farmaco e denominato *European Public Assessment Report*, EPAR), rappresenta l'atto d'indirizzo fondamentale per l'utilizzo standard del prodotto da parte di medici e strutture sanitarie: tale utilizzo viene definito secondo etichetta/registrazione, ovvero "on-label".

24. Le agenzie del farmaco provvedono altresì al controllo della sicurezza dei prodotti dopo la loro commercializzazione. Tale attività, nota come farmacovigilanza, corrisponde a programmi di sorveglianza dei farmaci in commercio volti a monitorare i rischi dei prodotti per la salute dei pazienti o la salute pubblica: ciò avviene attraverso la raccolta in apposite banche dati di tutte le segnalazioni relative a effetti collaterali negativi/seri eventi avversi di un farmaco (*Adverse Drug Reactions/Serious Adverse Events*) osservati nell'attività medica o in nuove ricerche. Le agenzie nazionali provvedono al mantenimento di database relativi al territorio del proprio Stato, mentre a livello sovranazionale operano alcuni database di riferimento generale, in particolare quelli curati da EMA, FDA e Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization, WHO).

25. Ai sensi della normativa comunitaria vigente (in particolare artt. 101 ss. della dir. 2001/83/CE, e artt. 16 ss. del reg. n. 726/2004/CE) la responsabilità per la farmacovigilanza grava sull'EMA e le autorità degli Stati membri in generale, nonché sul MAH del farmaco. Quando il numero di eventi avversi registrati raggiunge un livello significativo viene adottata e fatta circolare a cura del MAH una comunicazione relativa alla sicurezza del prodotto, destinata ai professionisti medici (*Dear HealthCare Professional*, DHCP, a volte anche indicata come *Dear Doctor Letter*, DDL): invio e contenuto di una DHCP vanno concordati da parte del MAH con l'EMA, mentre la circolazione nei diversi Stati membri deve essere ulteriormente autorizzata dalle singole agenzie nazionali competenti.

26. Le agenzie nazionali, quali AIFA, hanno infine competenza esclusiva per la determinazione dei prezzi dei farmaci validi nei rispettivi Stati membri e per l'eventuale previsione di una copertura dei conseguenti costi da parte del SSN⁵. Le modalità di definizione di tali materie variano anche considerevolmente nei diversi ordinamenti, salva una sostanziale ricorrenza di determinati meccanismi di contrattazione tra imprese farmaceutiche ed enti nazionali competenti. Con specifico riferimento all'Italia va considerato come, in virtù del principio universalistico e solidaristico di accesso alle cure che impronta il SSN, i diversi Sistemi Sanitari Regionali (SSR) sostengono integralmente i costi dei farmaci e delle cure ritenute essenziali per la salute dei cittadini⁶.

Uso di farmaci *off-label*

27. L'osservanza del RCP di un farmaco sotto il profilo delle indicazioni terapeutiche e/o delle modalità di somministrazione è alla base dell'uso *on-label*, ovvero secondo etichetta. Nondimeno, quando ritenuto utile per la salute dei pazienti, in base al fondamentale principio della libertà di giudizio e indipendenza di scelta terapeutica proprio della sua professione⁷ un medico può decidere d'impiegare un farmaco al di fuori delle indicazioni riportate nel RCP. Tale uso, comunemente definito fuori etichetta/registrazione, ovvero "*off-label*", può attenersi l'impiego del farmaco secondo (i) una diversa indicazione terapeutica, (ii) un diverso dosaggio, (iii)

⁵ Tutti i farmaci, per essere immessi in commercio, necessitano che siano loro attribuiti da AIFA un prezzo e una classe di rimborsabilità da parte del SSN. La determinazione del prezzo dei farmaci rimborsati dal SSN avviene mediante la contrattazione le imprese farmaceutiche e AIFA, sulla base dei seguenti criteri: (1) rapporto costo/efficacia positivo: il medicinale è ritenuto utile per il trattamento di patologie per le quali non esiste alcuna terapia efficace, o fornisce una risposta più adeguata rispetto a farmaci già disponibili per le medesime indicazioni terapeutiche; (2) rapporto rischio/beneficio più favorevole rispetto a farmaci già disponibili per le stesse indicazioni; (3) valutazione dell'impatto economico sul SSN; (4) miglior rapporto costo terapia/die a confronto con prodotti della stessa efficacia; (5) stima delle quote di mercato acquisibili; (6) confronto con i prezzi e i consumi degli altri Paesi europei. Nella valutazione dell'efficacia e del prezzo di un farmaco l'AIFA si avvale della Commissione Tecnico Scientifica e del Comitato Prezzi e Rimborso; sempre ad AIFA spetta il mantenimento dell'equilibrio economico relativo al tetto fissato per la spesa farmaceutica convenzionata e ospedaliera, che governa tramite l'applicazione di opportune misure di ripiano nel caso di sfioramento quali il *pay back* e l'incentivazione all'impiego di medicinali equivalenti (cfr. AIFA, doc. *Negoziazione e rimborsabilità*, <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/negoziazione-e-rimborsabilit%C3%A0>).

⁶ A tale fine, i farmaci commercializzati in Italia sono classificati da AIFA in tre fasce di rimborsabilità: fascia A, comprendente i farmaci essenziali e per malattie croniche, interamente rimborsati dal SSN; fascia H, comprendente i farmaci di esclusivo uso ospedaliero, interamente rimborsati dal SSN solo quando utilizzati in ambito ospedaliero; fascia C, comprendente farmaci a totale carico del paziente (v. Parlamento Italiano - Camera dei Deputati, doc. *Temì dell'attività Parlamentare. Farmaci e spesa farmaceutica*, <http://leg16.camera.it/561?appro=215&Farmaci+e+spesa+farmaceutica>).

⁷ V. in proposito, per l'ordinamento italiano, l'art. 4 (*Libertà e indipendenza della professione*) del *Codice di deontologia medica*, in vigore dal 16 dicembre 2006.

un diverso gruppo di pazienti, rispetto a quelli per cui ha ottenuto l'AIC e riportati in RCP.

28. La pratica dell'*off-label* risulta molto diffusa, in particolare in alcuni importanti settori terapeutici⁸: il supporto da parte di evidenze clinico-scientifiche per gli utilizzi *off-label* di farmaci, tuttavia, varia a seconda dei casi, di frequente non ricorrendo affatto⁹. Nonostante la sua ampiezza, il fenomeno dell'*off-label* resta privo a livello internazionale di riferimenti comuni sotto il profilo regolamentare: manca ad esempio una definizione condivisa di tali pratiche, e occorre pertanto prendere in considerazione le eventuali discipline esistenti nei diversi ordinamenti.

29. Con riferimento alla UE, vige in proposito un generico richiamo alla legittimità di disposizioni nazionali esistenti in materia, previsto dall'art. 5, comma 1, della dir. 2001/83/CE, secondo cui “*uno Stato membro può, conformemente alla legislazione in vigore e per rispondere ad esigenze speciali, escludere dall'ambito di 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*”. Una sentenza della Corte di Giustizia ha da ultimo fornito un'interpretazione restrittiva delle applicazioni *off-label*, rilevando come queste debbano rispondere a speciali esigenze di natura medica, fondarsi su considerazioni strettamente terapeutiche e in assenza di farmaci già autorizzati per la medesima indicazione¹⁰.

⁸ Ciò determina, evidentemente, un'estensione delle applicazioni commerciali dei prodotti anche al di là degli ambiti previsti nelle rispettive AIC. Nel settore farmaceutico, in effetti, rappresenta una questione rilevante la ricorrenza di condotte d'impresa volte a promuovere utilizzi *off-label* di propri farmaci, come si evince dalle crescenti attività investigative e sanzionatorie di varie autorità competenti (in particolare negli USA, dove la normativa vigente è interpretata nel senso di vietare alle imprese qualsiasi forma di promozione di usi *off-label*), nonché dai numerosi accordi transattivi conclusi dalle imprese farmaceutiche per estinguere ricorsi presentati in proposito. Una panoramica in materia è offerta da Aaron Kesselheim, Michelle Mello, David Studdert, *Strategies and Practices in Off-Label Marketing of Pharmaceuticals: A Retrospective Analysis of Whistleblower Complaints*, in *PLoS Medicine*, vol. 8, n. 4, 2011, pp. 1 ss., <http://www.plosmedicine.org/article/fetchObject.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1000431&representation=PDF>. Per un recente caso di accordo transattivo, relativo al gruppo Roche, v. l'articolo di Ron Leuty, *Off-label drug use. Genentech settles Rituxan whistleblower suit for \$20M*, in *San Francisco Business Times*, 2 dicembre 2011, <http://www.bizjournals.com/sanfrancisco/blog/biotech/2011/12/genentech-roche-rituxan-whistleblower.html?page=all>.

⁹ Secondo uno studio realizzato in proposito, prendendo a riferimento i consumi di farmaci negli USA, circa il 73% degli usi *off-label* risultano privi di evidenze scientifiche a loro sostegno (cfr. David Radley et al., *Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians*, in *Archives of Internal Medicine*, vol. 166, n. 9, 2006, pp. 1021-1026, <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=410250>).

¹⁰ Corte di Giustizia UE, sent. 29 marzo 2012, C-185/10, *Commissione c. Polonia*, para. 30 ss..

30. Per quanto riguarda la disciplina degli usi *off-label* vigente in Italia, essa è costituita da un complesso combinato disposto di normative che nel corso del tempo sono state adottate per finalità differenti, dalla gestione di questioni emergenziali legate all'utilizzo di terapie sperimentali a ragioni di carattere economico attinenti la copertura dei costi sanitari da parte del SSN. Principale riferimento in proposito è il decreto legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito con legge 23 dicembre 1996, n. 648, all'art. 1, comma 4, secondo cui *“qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del [SSN], a partire dal 1 gennaio 1997, i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata”*; a tale fine, i farmaci in oggetto vengono inseriti *“in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato”* da parte dell'AIFA (*“Lista 648”*)¹¹.

31. A far data dal 1996, dunque, il SSN può erogare a proprie spese farmaci utilizzati *off-label*, purché ricompresi nella Lista 648 a seguito di una specifica decisione dell'AIFA. Secondo quanto rappresentato in corso d'istruttoria dal direttore generale di EMA (già direttore generale di AIFA), la legge n. 648/1996 con la sua conseguente lista era stata introdotta *“per non negare ai pazienti una speranza di cura. Nella realtà si è rivelata strumento di grande vantaggio principalmente per l'industria. Costituisce infatti un vantaggio commerciale precoce con l'utilizzo off-label in assenza di autorizzazione (AIC), consente inoltre di produrre dati di efficacia per nuove indicazioni terapeutiche eventualmente utili per una successiva fase registrativa (sviluppo finanziato dal SSN!)”*¹².

32. A fronte di tale disposizione generale, l'art. 3 del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito con modificazioni dalla legge 8 aprile 1998, n. 94 (c.d. legge Di Bella), ha subordinato la prescrittibilità di farmaci *off-label* – e il loro uso a carico del SSN – al convincimento del medico curante che il proprio paziente non possa

¹¹ Secondo quanto riferito dal direttore generale di AIFA, *“L'esistenza di tale disciplina rappresenta una peculiarità dell'ordinamento italiano: negli altri paesi, sia UE che extra-UE, vigono infatti regole diverse che, da un lato, non prevedono generalmente per gli usi off-label la copertura delle spese da parte del SSN competente, dall'altro, consentono ai medici curanti di mantenere autonomia decisionale”* (doc. 321, verbale di audizione di AIFA, p. 3).

¹² Cfr. doc. 307, comunicazione del direttore generale di EMA, p. 5. Le considerazioni in proposito proseguono rilevando come sia *“fondamentale inoltre l'elemento prezzo. Per questi farmaci l'acquisto da parte del SSN avviene senza negoziazione, il prezzo è imposto dalla ditta e generalmente molto elevato per il carattere di asserita innovatività. Il vantaggio si protrae anche quando studi successivi confermano l'efficacia ipotizzata durante la fase di utilizzo off-label e i dati consentono l'estensione dell'AIC. La casa farmaceutica avendo già il farmaco in distribuzione ad un prezzo non negoziato non ha nessuna esigenza di affrettare la negoziazione, che avviene in situazione di necessità, poiché a quel punto diversi pazienti saranno in corso di trattamento. Questo costituisce un evidente vantaggio negoziale per l'industria”* (*ibidem*, p. 5-6).

essere trattato con medicinali già approvati (cioè dotati di un'AIC che riporti espressamente l'indicazione terapeutica rilevante), purché di simile impiego fuori etichetta sia già stato dato atto nella letteratura scientifica¹³.

33. L'art. 1, comma 796, lett. z), della legge 27 dicembre 2006, n. 296 (Finanziaria 2007) ha quindi introdotto un'ulteriore delimitazione delle prescrizioni di farmaci *off-label* all'interno del SSN e a suo carico, stabilendo che l'uso di terapie farmacologiche con modalità o indicazioni diverse da quelle autorizzate è consentito solo nell'ambito di sperimentazioni cliniche, vietandolo quando assuma carattere diffuso e sistematico e si configuri come alternativa terapeutica per pazienti affetti da patologie per le quali risultino autorizzati farmaci *ad hoc* ai sensi del rispettivo RCP¹⁴. Ancora, l'art. 2, comma 348, della legge 24 dicembre 2007, n. 244 (Finanziaria 2008), ha disposto che per il trattamento di una determinata patologia non si può in nessun caso prescrivere un farmaco di cui non sia autorizzato il commercio, se questo non è collocato almeno in una fase avanzata della sperimentazione accreditata¹⁵.

34. A valle del quadro normativo così delineato si può rilevare come in Italia la prescrizione di farmaci *off-label* sia legittima¹⁶ ma abbia subito progressive limitazioni, perlopiù determinate dall'intenzione del legislatore di arginare l'utilizzo diffuso nel

¹³ “In singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito, con modificazioni, dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale”.

¹⁴ “La disposizione di cui all'articolo 3, comma 2, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94, non è applicabile al ricorso a terapie farmacologiche a carico del Servizio sanitario nazionale, che, nell'ambito dei presidi ospedalieri o di altre strutture e interventi sanitari, assuma carattere diffuso e sistematico e si configuri, al di fuori delle condizioni di autorizzazione all'immissione in commercio, quale alternativa terapeutica rivolta a pazienti portatori di patologie per le quali risultino autorizzati farmaci recanti specifica indicazione al trattamento. Il ricorso a tali terapie è consentito solo nell'ambito delle sperimentazioni cliniche dei medicinali di cui al decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, e successive modificazioni”.

¹⁵ “In nessun caso il medico curante può prescrivere, per il trattamento di una determinata patologia, un medicinale di cui non è autorizzato il commercio quando sul proposto impiego del medicinale non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase seconda. Parimenti, è fatto divieto al medico curante di impiegare, ai sensi dell'articolo 3, comma 2, del decreto-legge 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 aprile 1998, n. 94, un medicinale industriale per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, qualora per tale indicazione non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazione clinica di fase seconda”.

¹⁶ Secondo quanto è già stato rilevato in dottrina, la normativa nazionale a partire dalla legge del 1998 “*limita ma non vieta la prescrizione dei medicinali fuori indicazione, con un'impostazione che si concilia con quella che è stata successivamente adottata a livello comunitario dalla Direttiva 2001/83/CE: pur riferendosi più direttamente alla fattispecie della produzione industriale di medicinali su richiesta del medico, infatti, in termini più ampi la direttiva individua un perimetro che può essere eccezionalmente sottratto alla disciplina più generale*” (Fausto Massimino, *Recenti interventi normativi e giurisprudenziali in materia di prescrizione dei farmaci off label*, in *Danno e responsabilità*, n. 12, 2010, p. 1106).

SSN di farmaci aventi costi particolarmente elevati a suo carico. Ciò è avvenuto con interventi che hanno inciso fortemente sui profili di responsabilità del medico curante, combinandosi a una disciplina della responsabilità professionale già di per sé caratterizzata da una peculiare complessità.

35. Tale complessità, con le conseguenti difficoltà interpretative, si è da ultimo acuita con le innovazioni introdotte dall'art. 3, comma 1, del d.l. 13 settembre 2012, n. 158, convertito in legge 8 novembre 2012, n. 189, che nel prevedere come l'attenersi da parte dell'operatore medico-sanitario a linee guida e buone pratiche accreditate dalla comunità scientifica ne escluda la responsabilità penale per colpa lieve, ha rinviato al contempo a un inedito criterio di responsabilità civile di tipo extracontrattuale¹⁷, suscettibile di gravare in modo particolare sui medici rispetto alle proprie decisioni di cura dei pazienti e condizionando di conseguenza i timori dei professionisti per l'insorgenza di azioni di danno a proprio carico quando, come nel caso di prescrizioni di farmaci *off-label* (sia a carico del SSN che direttamente del paziente), le informazioni sulla sicurezza di tali terapie possano risultare controverse.

IV.II Il contesto di mercato

Patologie della vista e loro cure

36. Le segnalazioni da cui ha preso avvio il presente procedimento istruttorio riguardavano due prodotti, Avastin e Lucentis, il cui impiego ricorre nel trattamento di una serie di patologie oculari molto diffuse nella popolazione – maculopatie essudative e glaucoma neovascolare – determinate nel loro complesso da disordini vascolari e più specificamente dalla proliferazione di nuovi vasi sanguigni, un processo biologico denominato “angiogenesi”.

37. Le maculopatie essudative sono un gruppo di affezioni oculari che colpiscono l'area centrale della retina deputata alla visione distinta, denominata macula. Tra tali patologie rilevano, in particolare:

- la degenerazione maculare senile di tipo umido (*wet-Age related Macular Degeneration*, AMD). Il principale fattore di rischio dell'AMD è rappresentato

¹⁷ La novella è stata oggetto di numerose critiche per le sue difficoltà interpretative: tra i molti cfr. Fabio Cembrani, *La legge Balduzzi e le pericolose derive di un drafting normativo che (forse) cambia l'abito alla responsabilità giuridica del professionista della salute*, in *Rivista italiana di medicina legale*, vol. 35, n. 2, 2013, pp. 799 ss.. Per una ricostruzione complessiva, anche sotto il profilo giurisprudenziale, dei complessi criteri di responsabilità professionale del medico, v. da ultimo Giovanni Comandé, *Italy*, in *International Encyclopaedia of Laws. Medical Law*, Alphen aan den Rijn 2014, pp. 152 ss..

dall'età avanzata: secondo studi recenti almeno il 60% degli individui al di sopra dei sessant'anni soffre di forme più o meno gravi di AMD con conseguente ipovisione, e di questi almeno il 4% è affetto da una forma talmente avanzata da essere a rischio di cecità. L'AMD è la prima causa di cecità nei paesi industrializzati e la terza a livello mondiale, con una distribuzione omogenea sia per profili demografici che territoriali nei paesi industrializzati. Nel mondo almeno trenta milioni di persone soffrono di AMD, mentre in Italia si stima che circa un milione di persone siano affette da AMD, di cui trecentomila nella forma più grave¹⁸;

- l'edema maculare diabetico (*Diabetes Macular Edema*, DME). La DME costituisce la causa più comune di perdita della funzione visiva nei pazienti diabetici: in tutto il mondo almeno trenta milioni di persone soffrono di DME, mentre in Italia si stima che i malati siano quasi duecentomila¹⁹;
- l'edema maculare da occlusione venosa retinica (*Retinal Vein Occlusion*, RVO). La RVO dipende da un gruppo di malattie vascolari retiniche piuttosto comuni, con un'incidenza più elevata nella popolazione anziana; in Italia si stima che i malati siano quasi centomila²⁰;
- la degenerazione maculare miopica (*Myopic Macular Degeneration*, MMD). A differenza delle precedenti tale patologia non è correlata all'età, ricorrendo già nella popolazione giovane affetta da miopia patologica elevata (superiore a sei diottrie)²¹.

38. L'ulteriore patologia per cui risultano impiegati i farmaci Avastin e Lucentis è il glaucoma neovascolare, ovvero un danno cronico e progressivo del nervo ottico, di norma insorgente in malati di diabete. Mentre nelle forme iniziali e meno gravi della malattia la pressione oculare viene mantenuta sotto controllo a mezzo di

¹⁸ Cfr. Cristina Augood et al., *Prevalence of Age-Related Maculopathy in Older Europeans. The European Eye Study (EUREYE)*, in *Archives of Ophthalmology*, vol. 124, n. 4, 2006, pp. 529-535, <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=417615>; Stefano Piermarocchi et al., *The Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Italy (PAMDI) Study: Report 1*, in *Ophthalmic Epidemiology*, vol. 18, n. 3, 2011, pp. 129-136; doc. 320, verbale di audizione di SOI, p. 4. A fronte dell'incidenza della patologia la WHO ha classificato l'AMD tra le priorità nella lotta alla cecità (cfr. WHO, *Prevention of Blindness and Visual Impairment - Priority eye diseases. Age related macular degeneration*, <http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index8.html>).

¹⁹ Anche la DME, a fronte della sua incidenza sulla popolazione, è stata classificata dalla WHO tra le priorità d'intervento nella lotta alla cecità (cfr. Jie Ding et al., *Current Epidemiology of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema*, in *Current Diabetes Reports*, vol. 12, n. 4, 2012, pp. 346-354; WHO, *Prevention of Blindness and Visual Impairment - Priority eye diseases. Diabetic retinopathy* <http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index6.html>; doc. 320, p. 4).

²⁰ Cfr. Ronald Klein et al., *The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study*, in *Archives of Ophthalmology*, vol. 126, n. 4, 2008, pp. 513-8; doc. 320, p. 4.

²¹ Cfr. Maurice Rabb et al., *Myopic Macular Degeneration*, in *International Ophthalmology Clinics*, vol. 21, n. 3, pp. 51-69; doc. 320, p. 4.

applicazioni farmacologiche non invasive (es. colliri)²², col peggiorare delle condizioni può rendersi necessario il ricorso a interventi quali quelli di seguito descritti.

39. Numerose terapie sono state sviluppate nel tempo per il trattamento delle patologie oftalmiche. Fino agli anni novanta del secolo scorso le cure più ricorrenti erano la chirurgia laser e la terapia fotodinamica (in quest'ultimo caso con l'impiego di Visudyne, nome commerciale del principio attivo verteporfina, commercializzato da Novartis): i rischi di danneggiamento di tessuti sani, la praticabilità limitata a numeri ristretti di pazienti e i risultati prevalentemente temporanei di entrambe le terapie hanno tuttavia decretato il loro impiego ormai residuale²³. Tale declino è dipeso in maniera determinante dall'avvento di un nuovo standard terapeutico basato sull'uso di farmaci in grado di bloccare lo sviluppo di capillari all'interno dell'occhio che, come già visto, sono all'origine sia delle maculopatie essudative che del glaucoma neovascolare.

40. I farmaci appena introdotti sono prodotti biotecnologici il cui meccanismo d'azione consiste nell'intervento interdittivo su un gruppo di proteine operanti come fattori della crescita dei vasi sanguigni (*Vascular-Endothelial Growth Factor*, "VEGF") che, oltre a ricorrere all'interno dell'occhio, risultano pure alla base di fenomeni patologici quali la formazione di tumori e lo sviluppo di metastasi. Alcune innovative terapie avviate nei primi anni novanta del Novecento hanno pertanto previsto il trattamento di varie forme tumorali con farmaci volti a contrastare il VEGF in combinazione con il trattamento chemioterapico, da cui è conseguita per gli stessi farmaci la denominazione di "anti-VEGF" o "anti-angiogenici"²⁴.

41. A differenza di quanto avviene per le terapie anti-VEGF sin qui sviluppate per la cura di tumori, i cui benefici risultano essere perlopiù transitori²⁵, nelle

²² Cfr. provv. n. 23194 dell'11 gennaio 2012, *A431 - Ratiopharm/Pfizer*, §§ 41 ss.

²³ Secondo un documento di Novartis risalente al 2010 il trattamento con laser e la terapia fotodinamica a base di verteporfina comportano comunque una perdita di qualità della visione (c.d. *visus*): "*Prior to Lucentis entering the market, patients with neovascular membranes were offered laser treatment or photodynamic therapy (PDT) with verteporfin dye injection and laser treatment, or were left untreated, usually suffering severe and permanent visual loss. PDT still leads to a loss of vision over the course of treatment*" (doc. 355, risposta di Novartis a richiesta di informazioni, all. 4.32, *Lucentis wet AMD Brand Equity – ATU. Italy Report – Wave 8*, p. 3).

²⁴ In proposito, anche per una ricostruzione in chiave storica, v. le motivazioni di conferimento nel 2010 del premio Lasker-DeBakey per la ricerca medico-clinica al dr. Napoleone Ferrara, scopritore del principio fisiologico e sviluppatore del primo farmaco anti-VEGF (http://www.laskerfoundation.org/awards/2010_c_description.htm).

²⁵ Cfr. Gabriele Bergers & Douglas Hanahan, *Modes of resistance to anti-angiogenic therapy*, in *Nature Reviews Cancer*, vol. 8, n. 8, 2008, pp. 592-603.

applicazioni alle patologie oftalmiche sopra indicate i farmaci anti-VEGF hanno dimostrato di riuscire a bloccare, e in alcuni casi addirittura far regredire, la perdita della vista. Tali trattamenti sono somministrati mediante iniezione nell'occhio (c.d. intravitreale) in modalità prevalentemente ambulatoriale e per un numero variabile di volte (generalmente tre a cadenza mensile, ma con la possibilità che il numero di iniezioni arrivi anche a sei-sette nel corso di un anno per ottenere la definitiva stabilizzazione della capacità visiva)²⁶.

42. Sotto il profilo della classificazione medico-farmaceutica internazionale, e in particolare alla luce dell'ATC Index sviluppato dalla WHO, tali farmaci rientrano nel terzo livello S01L, relativo ai prodotti per il trattamento dei disordini vascolari oculari (*Ocular Vascular Disorder Agents*), rappresentando al suo interno una classe apposita di prodotti anti-angiogenici (S01LA, *Antineovascularisation agents*)²⁷. In tale categoria rientrano pure un farmaco avente un meccanismo d'azione diverso da quelli anti-VEGF (Ozurdex, nome commerciale del principio attivo desametasone, commercializzato da Allergan) e alcuni farmaci corticosteroidi (aventi come principi attivi il triamcinolone e l'anecortave) impiegati *off-label*: in entrambi i casi, come si vedrà meglio in seguito, gli utilizzi risultano tuttavia marginali.

43. Il primo farmaco anti-VEGF impiegato in ambito oftalmico è stato il Macugen (nome commerciale del principio attivo pegaptanib), commercializzato da Pfizer con AIC per la cura della AMD rilasciata dalla FDA nel dicembre 2004 e da EMA nel febbraio 2006²⁸. Nella seconda metà del 2005, subito dopo l'introduzione sul mercato statunitense di Macugen, ha preso piede l'impiego *off-label* di Avastin, fino a quel momento destinato esclusivamente a usi antitumorali²⁹. Successivamente,

²⁶ Cfr. doc. 320, p. 4.

²⁷ L'ATC Index (acronimo di *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*) è un sistema di classificazione dei farmaci sviluppato dalla WHO e impiegato a partire dal 1976. Si distinguono al suo interno una serie di livelli, e segnatamente (1) gruppo anatomico; (2) principale gruppo terapeutico; (3) sottogruppi terapeutico-farmacologici; (4) sottogruppi chimico-terapeutico-farmacologici; (5) sostanza chimica/principio attivo. Rispetto ai farmaci impiegati per le loro capacità di inibire lo sviluppo di nuovi vasi sanguigni nell'occhio, la progressione ATC è la seguente: (S) *Sensory Organs*; (S01) *Ophthalmologicals*; (S01L) *Ocular Vascular Disorder Agents*; (S01LA) *Antineovascularisation agents* (cfr. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=S01LA).

²⁸ Cfr. FDA, comunicato stampa del 20 dicembre 2004 (<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/2004/ucm108385.htm>); EMA, *Macugen. EPAR – Summary for the public* (http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000620/WC500026216.pdf).

²⁹ Nel luglio 2005 si tenne a Montreal un convegno di oftalmologi in cui un clinico indipendente, il dott. Philip Rosenfeld, presentò i risultati di una sua sperimentazione dell'uso intravitreale di Avastin per la cura della AMD, determinando l'immediato avvio di ricerche e pubblicazioni al proposito (cfr. Lynne Peterson, *American Society of Retina Specialists. Montreal, Canada July 16-20, 2005*, in *Trends-in Medicine*, vol. 5, agosto 2005,

nel giugno 2006 e gennaio 2007, Genentech e Novartis hanno ottenuto rispettivamente da parte di FDA ed EMA³⁰ l'autorizzazione di Lucentis per la cura della AMD. Da ultimo, nel novembre 2011 e novembre 2012, FDA ed EMA³¹ hanno autorizzato per la cura della AMD un ulteriore farmaco anti-VEGF denominato Eylea (principio attivo aflibercept), in Europa commercializzato da Bayer.

44. A fronte di tali approvazioni risultano attualmente disponibili sul mercato i farmaci anti-VEGF (1) Macugen (Pfizer); (2) Avastin (Roche); (3) Lucentis (Novartis); (4) Eylea (Bayer). Più in generale, rispetto alla cura delle patologie oftalmiche dovute a disordini vascolari già indicate, vanno inoltre richiamati i farmaci (non anti-VEGF) Ozurdex (Allergan) e Visudyne (Novartis), oltre ad alcuni farmaci corticosteroidi a base di triamcinolone e anecortave in corso di sperimentazione.

Tabella 1

PRINCIPALI FARMACI UTILIZZATI IN ITALIA PER LA CURA DI PATOLOGIE DELLA VISTA LEGATE A DISORDINI VASCOLARI NELL'OCCHIO					
	data d'introduzione in Italia	prezzo attuale (euro)	classe di rimborso	applicazioni in ambito oftalmico	formato di distribuzione
Avastin	maggio 2007 (inserimento nella Lista 648)	81,64 oppure 15,29 (v. <i>infra</i> , §56)	<i>off-label</i>	AMD, DME, RVO, MMD, glaucoma neov.	frazionamento da flaconi in siringa monodose da 0,1 ml
Lucentis	dicembre 2008	902,00	H	AMD DME, RVO	flaconcini da 0,23 ml da iniettare con siringa monodose
Macugen	dicembre 2008	753,47	H	AMD	siringa monodose 0,3 ml
Eylea	maggio 2013	900,00	C	AMD	siringa monodose 0,3 ml
Ozurdex	dicembre 2010	1044,00	H	RVO	impianto intravitreale
Visudyne	novembre 2000	1060,20	H	AMD	polvere per soluzione per infusione

Fonte: elaborazione su documenti del fascicolo istruttorio e informazioni pubbliche

pp. 1 ss., <http://prdupl02.vnet.co.il/ForumFiles/13631818.pdf>; Philip Rosenfeld, *Intravitreal avastin: the low cost alternative to lucentis?*, in *American Journal of Ophthalmology*, vol. 142, n. 1, pp. 141 ss..

³⁰ Cfr. FDA, comunicato stampa del 30 giugno 2006 (<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108685.htm>); EMA, *Lucentis*. EPAR – Summary for the public (http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000620/WC500026216.pdf).

³¹ Cfr. FDA, comunicato stampa del 30 giugno 2006 (<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm280601.htm>); EMA, *Eylea*. EPAR – Summary for the public (http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/002392/WC500135745.pdf).

45. Al riguardo, tuttavia, va considerato che (i) i farmaci non anti-angiogenici trovano impiego marginale e residuale in ambito oftalmologico; (ii) Macugen, a causa del suo meccanismo d'azione limitato a una sola sotto-tipologia di VEGF, in ambito clinico è stato presto ritenuto molto meno efficace degli altri farmaci divenuti via via disponibili³²; (iii) Avastin, pur non essendo mai stato registrato per applicazioni in ambito oftalmico e dunque con impieghi esclusivamente *off-label*, è divenuto presto il farmaco anti-angiogenico di riferimento in ambito oftalmico (sul punto v. meglio *infra*, §§65 ss.); (iv) Eylea è stato commercializzato solo molto di recente e per applicazioni allo stato limitate alla AMD.

46. Dagli elementi sopra richiamati deriva che ad Avastin e Lucentis risultano sin qui riconducibili la stragrande maggioranza delle applicazioni di farmaci anti-VEGF in ambito oftalmico, e più in generale delle cure delle patologie della vista dovute a disordini vascolari nell'occhio. Nei paragrafi seguenti si provvede a una specifica considerazione di Avastin e Lucentis sia sotto il profilo farmacologico che produttivo-commerciale.

Avastin

47. Avastin è il nome commerciale del principio attivo bevacizumab, un anticorpo monoclonale indicato come Mab A.4.6.1 e dotato di elevata attività anti-angiogenica rispetto al VEGF-A³³. Secondo quanto dichiarato in corso d'istruttoria, Avastin è stato sviluppato da Genentech a partire dal 1996 con un serie di test preclinici e clinici dedicati esclusivamente a verificarne l'efficacia nella cura di patologie tumorali particolarmente gravi, e ha rappresentato il primo farmaco anti-VEGF disponibile in commercio. Sulla base dei test di fase 3 svolti da Genentech, da cui è risultato che Avastin – in combinazione con chemioterapia – ottiene un prolungamento nella vita dei pazienti, il farmaco è stato infatti approvato da FDA ed EMA rispettivamente nel febbraio 2004 e gennaio 2005³⁴ per l'impiego *on-label* nel trattamento del tumore metastatico del colon-retto, cui hanno fatto seguito

³² Cfr. doc. 320, p. 2; Lynne Peterson, *American Society of Retina Specialists* cit, p. 5. Più specificamente rispetto al prodotto, Macugen ha per principio attivo un piccolo frammento di acido ribonucleico sintetico disegnato per legarsi a una specifica isoforma di VEGF (VEGF-165) ricorrente nella vascolarizzazione sottoretinica.

³³ Più in dettaglio, si tratta di una proteina prodotta da linee cellulari provenienti da un solo tipo di cellula immunitaria ottenuta tramite dna ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese e opportunamente umanizzata, cioè adattata con tecniche di ingegneria genetica in modo da evitare reazioni di rigetto del sistema immunitario dell'uomo (cfr. doc. 306, risposta di Genentech a richiesta di informazioni, p. 2).

³⁴ Cfr. FDA, comunicato stampa del 26 febbraio 2004 (<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/2004/ucm108252.htm>); EMA, *Avastin. EPAR – Summary for the public* (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000582/WC500029260.pdf).

ulteriori indicazioni terapeutiche relative al trattamento di tumori metastatici diversi³⁵.

48. Secondo le informazioni acquisite nell'ambito del procedimento istruttorio, Genentech ha mantenuto i diritti di commercializzazione esclusiva di Avastin per il solo territorio degli USA – che la società intende quale proprio ambito commerciale privilegiato – e ceduto a Roche quelli relativi al resto del mondo: ciò è avvenuto sulla base di un accordo generale di commercializzazione stipulato nel luglio 1999, sostitutivo di un precedente accordo risalente all'ottobre 1995 (*Amended and Restated Agreement regarding the Commercialization of Genentech's Products outside the United States, Accordo G-R*)³⁶.

49. In virtù dell'Accordo G-R, Genentech ha concesso a Roche un'opzione per acquisire, prodotto per prodotto, i diritti di commercializzazione esclusiva al di fuori degli USA di tutti i farmaci sviluppati dalla società fino a quel momento e in futuro: a seguito dell'esercizio di tale diritto d'opzione ciascuna parte è responsabile in maniera esclusiva, nel proprio territorio di competenza, dell'ulteriore sviluppo e della commercializzazione dei prodotti opzionati, compresa la richiesta dei relativi AIC. Roche ha effettivamente esercitato l'opzione per Avastin nel marzo 2003, vincolandosi al pagamento di una *royalty* a Genentech³⁷. Si riporta qui di seguito una tabella contenente gli importi delle *royalties* riconosciute a Genentech per le vendite di Avastin effettuate da Roche (extra-USA) a partire dal 2005.

Tabella 2

ROYALTIES RICONOSCIUTE DA ROCHE A GENENTECH PER AVASTIN (mio. euro)								
anno	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
	[omissis]							

Fonte: Genentech-Roche (doc. 342, p. 28)

³⁵ Sulla base di tali registrazioni, nell'ATC Index il farmaco risulta classificato (non al quarto livello S01LA, come tutti gli altri farmaci anti-angiogenici impiegati in ambito oftalmico, bensì) al quarto livello L01XC (Monoclonal Antibodies). In particolare, la progressione nell'ATC Index è la seguente: L (*Antineoplastic and Immunomodulating Agents*); L01 (*Antineoplastic Agents*); (L01X) *Other Antineoplastic Agents*; (L01XC) *Monoclonal Antibodies* (cfr. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XC).

³⁶ Cfr. doc. 301, risposta di Genentech a richiesta di informazioni, pp. 2 ss.; doc. 342, pp. 2 ss.

³⁷ Più in dettaglio, ai sensi dell'Accordo G-R Roche ha facoltà di esercitare il proprio diritto di opzione in tre distinti momenti successivi: (1) alla decisione formale di Genentech di sottoporre alla FDA una richiesta formale di avvio delle sperimentazioni cliniche di un nuovo farmaco, c.d. “*entry into man*”; (2) al completamento dei test clinici di fase 2 negli USA; (3) al completamento dei test clinici di fase 3 negli USA, nel caso in cui al completamento della fase II Roche abbia corrisposto a Genentech una “*option extension fee*”. Qualora Roche non eserciti il proprio diritto di opzione in nessuno dei tre momenti appena indicati, Genentech rimane libera di commercializzare direttamente i propri prodotti in tutto il mondo, ovvero cedere a terzi i diritti al di fuori degli USA (cfr. doc. 301, pp. 2 ss.).

50. Sotto il profilo produttivo, il principio attivo di Avastin è stato prodotto da Genentech e fornito a Roche fino alla fine del 2009, quando quest'ultima ha avviato in autonomia la produzione necessaria al proprio fabbisogno nel nuovo stabilimento di Basilea. Sotto il profilo distributivo-commerciale, Avastin si presenta in forma di concentrato per soluzione per infusione, da diluirsi prima dell'assunzione endovenosa nelle applicazioni *on-label* a pazienti oncologici, e viene venduto – da Genentech negli USA, da Roche nel resto del mondo – in flaconcini da 4 o 16 ml. Secondo quanto riportato nel RCP del farmaco, “ogni ml di concentrato contiene 25 mg di bevacizumab. Ogni flaconcino da 4 ml contiene 100 mg di bevacizumab, corrispondenti a 1,4 mg/ml quando diluiti come raccomandato. Ogni flaconcino da 16 ml contiene 400 mg di bevacizumab, corrispondenti a 16,5 mg/ml quando diluiti come raccomandato”³⁸.

51. In ambito oftalmico, come già anticipato, l'uso di Avastin avviene in maniera *off-label*. Ciò è dipeso dal fatto che il farmaco è stato registrato esclusivamente per usi antitumorali e, nonostante le aspettative generate sin dalle sue prime applicazioni per il trattamento della AMD, né Genentech in quanto MAH del farmaco negli USA, né Roche in quanto MAH nella UE hanno mai provveduto a richiedere alle autorità competenti la registrazione di indicazioni terapeutiche in tal senso. La condotta delle imprese al proposito è stata oggetto di forti perplessità, ricorrenti sia nella stampa generalista che in pubblicazioni scientifiche³⁹.

52. Anche nel corso del presente procedimento è emersa più volte l'anomalia – nella prospettiva del tipico interesse di un MAH ad ampliare quanto più possibile le vendite del proprio farmaco ottenendo un'estensione delle sue applicazioni terapeutiche – di siffatto comportamento: secondo quanto considerato dai rappresentanti di AIFA, “Con riferimento al caso dell'Avastin [...] rileva come possa effettivamente apparire inusuale che il MAH del farmaco, ovvero Roche, a fronte del crescente uso *off-label* per la cura di patologie come la [AMD] non abbia sviluppato il proprio prodotto in ambito oftalmico”⁴⁰.

³⁸ Cfr. EMA, *EPAR-Avastin, Allegato I - Riassunto delle caratteristiche del prodotto*, p. 2 (http://www.emea.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf). V. anche doc. 321, allegato 2, p. 1.

³⁹ L'apparente incomprensibilità di tali comportamenti è stata ancora di recente segnalata in prestigiose pubblicazioni mediche internazionali: v. in particolare Fiona Godlee, *Avastin versus Lucentis*, in *British Medical Journal*, maggio 2012 (<http://www.bmj.com/content/344/bmj.e3162>); Robert Campbell et al., *Implications of “not me” drugs for health systems: lessons from age related macular degeneration*, in *British Medical Journal*, maggio 2012 (<http://www.bmj.com/content/344/bmj.e2941>).

⁴⁰ Cfr. doc. 321, p. 4.

53. Simili valutazioni sono in linea con quanto espresso anche da esperti oftalmologici, secondo cui è “[...] di difficile comprensione la strategia commerciale di un’impresa (Roche) che, pur disponendo di un farmaco (Avastin) che la comunità scientifica e le evidenze scientifiche considerano sovrapponibile ad altro (Lucentis), in termini di efficacia e sicurezza, non faccia richiesta di registrazione per nuove specifiche indicazioni terapeutiche tali da porlo nel mercato in competizione con la concorrente”⁴¹.

54. Al proposito, assume altresì rilevanza la corrispondenza intercorsa nel maggio 2011 tra Roche e l’agenzia francese del farmaco (“AFSSAPS”). A fronte di un’offerta di AFSSAPS di sviluppare un protocollo terapeutico per l’uso oftalmico di Avastin, anche in ragione dei positivi esiti di recenti studi comparativi finanziati da diversi sistemi sanitari nazionali (su cui v. meglio *infra*, §§72 ss.), Roche ha infatti rifiutato l’offerta, rispondendo che un simile programma di sviluppo del proprio farmaco “non sembra appropriato”. Nello sua risposta, Roche ha in particolare affermato che Avastin è stato specificamente sviluppato per il trattamento di alcune forme tumorali e autorizzato per somministrazioni endovenose, e inoltre esiste un farmaco, Lucentis, appositamente sviluppato e autorizzato per applicazioni oftalmiche con somministrazione intravitreale⁴².

55. Per quanto riguarda le applicazioni *off-label* in ambito oftalmico, Avastin viene riconfezionato con (1) l’estrazione del prodotto dai flaconcini originali, e (2) il suo frazionamento in siringhe monouso da 0,1 ml ciascuna. Il riconfezionamento deve avvenire con procedure atte a garantire la sterilità al fine di evitare rischi di infezioni batteriche, ed è operato da laboratori dotati di apposite attrezzature. Dalla documentazione reperita presso Roche Italia è emerso come la società abbia verificato al suo interno le diverse modalità di frazionamento di Avastin per uso *off-label*, giungendo alle conclusioni che, nel rispetto di criteri di sicurezza, da un flacone da 16 ml sia possibile ricavare 15 iniezioni, mentre il numero sale a 20 iniezioni ricavabili dal flacone da 4 ml quando i medesimi criteri non siano rispettati⁴³.

56. Tale riconfezionamento ha un effetto significativo sui costi delle cure oftalmiche *off-label* a base di Avastin. Per quanto riguarda l’Italia, infatti, Avastin è

⁴¹ Cfr. doc. 305, verbale di audizione della Regione Veneto, pp. 4-5, risposta del prof. Ugo Moretti, professore di farmacologia presso l’Università di Verona e responsabile del Centro Regionale Veneto di Farmacovigilanza.

⁴² V. la risposta del presidente della filiale francese di Roche al direttore di AFSSAPS (doc. 321, all. 6).

⁴³ “Lavorando in sicurezza ossia doppio tappo di sicurezza che porta via 0.14 e doppio dosaggio per permettere all’operatore di iniettare in sicurezza si fanno 4 preparazioni dal flacone da 100 e 15 da quello da 400. Non operando con questi criteri si arrivano a fare fino a 20 preparazioni da un singolo flacone da 100” (doc. 43, e-mail del 19 settembre 2012).

stato registrato in classe H nell'ottobre 2005 con i prezzi (*ex factory*, iva esclusa) di 321,85 euro per la confezione da 4 ml e di 1289,00 euro per quella da 16 ml, a partire dal luglio 2008 scesi rispettivamente a 305,76 e 1224,55 euro⁴⁴. Sulla base di tali importi, effettuando un calcolo sulla base di quanto considerato da Roche il frazionamento del farmaco porta a un costo attuale per singola iniezione intravitreale di Avastin corrispondente a 81,64 euro nel rispetto di criteri di sicurezza, e a 15,29 euro in mancanza di tali criteri; fino al luglio 2008 i costi risultavano rispettivamente corrispondere a 85,93 euro e 16,09 euro. Si tratta di importi sensibilmente inferiori ai prezzi del Lucentis, ovvero l'altro farmaco anti-VEGF impiegato nel trattamento di varie patologie oftalmiche.

Lucentis

57. Lucentis è il nome commerciale del principio attivo ranibizumab, un frammento di anticorpo monoclonale (indicato come RhuFabV2) derivato dal bevacizumab: come nel caso dell'Avastin, il suo principio attivo interviene con una specifica attività anti-angiogenica rispetto al VEGF-A⁴⁵. Secondo quanto comunicato da Genentech⁴⁶, Lucentis sarebbe stato sviluppato dalla società con uno sforzo parallelo rispetto a quello posto in essere per lo sviluppo di bevacizumab, a partire dal medesimo anticorpo monoclonale Mab A.4.6.1, nel tentativo d'individuare un farmaco anti-VEGF dedicato al trattamento di patologie della vista determinate da angiogenesi⁴⁷.

58. Come già visto, l'AIC di Lucentis è stata ottenuta da FDA ed EMA rispettivamente nel giugno 2006 e gennaio 2007 per la cura dell'AMD, pochi mesi

⁴⁴ Cfr. comunicazione di Roche Italia dell'11 ottobre 2005 (http://www.roche.com.mx/fmfiles/re72001/wp/AttachedFile_02944.pdf); AIFA, *Elenco dei prezzi in vigore dal 1° luglio 2008 - Classe H* (http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/classe_h_010708.pdf).

⁴⁵ Cfr. doc. 321, all. 2, p. 5.

⁴⁶ Cfr. doc. 306, p. 5; doc. 327, verbale di audizione di Roche, Genentech, Roche Italia, p. 2.

⁴⁷ Più in dettaglio, secondo i rappresentanti di Genentech "il ranibizumab è stato sviluppato attraverso varie e complesse fasi di ingegnerizzazione che hanno consentito di ottenere una molecola che, da un lato, è priva di un frammento Fc e ha quindi un'emivita assai più breve, il che riduce l'esposizione sistemica, e, dall'altro, essendo un frammento di anticorpo (anziché un anticorpo intero), ha dimensioni assai più contenute, il che ne facilita la penetrazione retinica e quindi ne assicura l'efficacia per la cura delle malattie dell'occhio per le quali è stata sviluppata" (cfr. doc. 327, p. 2. Le medesime considerazioni sono state espresse anche altrove: cfr. doc. 471, memoria difensiva finale di Roche e Genentech, pp. 10 ss.; doc. 489, verbale di audizione finale, intervento dei rappresentanti di Roche e Genentech, p. 28). Da pubblicazioni specialistiche, nondimeno, risulta che nei test effettuati a tale fine da Genentech il confronto non sarebbe stato tra bevacizumab e ranibizumab, bensì tra quest'ultimo e un altro anticorpo monoclonale - trastuzumab, nome commerciale Herceptin - simile al primo (cfr. Lynne Peterson, *American Society of Retina Specialists* cit, p. 2; Amy Hellem, *What Motivated Lucentis Development? A Brief History on How This Antigen-binding Fragment Came to Be*, in *Review of Optometry*, vol. 148, n. 7, 2011 (http://www.revoptom.com/content/d/web_exclusives/c/30121/)).

dopo la diffusione dell'uso *off-label* di Avastin (*supra*, §43). A quella data Lucentis era già stato oggetto di uno specifico accordo commerciale, stipulato nel giugno 2003 tra Genentech e Novartis (*Licence and Collaboration Agreement*, “Accordo G-N”) subito dopo il mancato esercizio da parte di Roche dei propri diritti d'opzione sul farmaco⁴⁸.

59. In virtù dell'Accordo G-N, Genentech ha mantenuto i diritti di commercializzazione esclusiva di Lucentis per il solo territorio degli USA, cedendo a Novartis – unitamente a una licenza dei brevetti rilevanti – quelli relativi al resto del mondo e per il “*campo tecnico di utilizzazione*” del farmaco, individuato come il “*trattamento di patologie o disturbi dell'occhio umano e/o della vascolarizzazione retinea e/o coroidale*”⁴⁹. Entrambe le parti sono tenute a porre in essere, nel rispettivo territorio di esclusiva, ogni sforzo commercialmente diligente per lo sviluppo di Lucentis: con specifico riferimento alle attività di Novartis nell'UE (e di conseguenza in Italia), la società si è occupata di quanto necessario all'ottenimento dell'AIC del farmaco, restando la sola responsabile per tutti i conseguenti rapporti con le diverse autorità competenti.

60. Dal punto di vista operativo, in virtù di un apposito contratto di fornitura (*Supply Agreement*) stipulato nel novembre 2005 Genentech produce e fornisce il principio attivo del farmaco (ranibizumab) a Novartis, la quale provvede poi al confezionamento per il proprio fabbisogno. Peraltro, sulla base di un ulteriore accordo stipulato sempre nel novembre 2005 (*Toll Manufacturing and Supply Agreement*), Novartis rifornisce Genentech di “*tutte le forme farmaceutiche di ranibizumab che sono contenute in fiale in bulk form (sprovviste di etichetta e non confezionate per la vendita)*”⁵⁰, in sostanza restituendo al produttore il principio attivo predisposto in soluzione iniettabile per la sua commercializzazione negli USA.

61. Quanto ai rapporti economici stabiliti dall'Accordo G-N, Novartis: (i) ha corrisposto una serie di pagamenti *una tantum* a favore di Genentech; (ii) acquista il principio attivo da Genentech al costo [*omissis*]; (iii) è tenuta alla corresponsione di una *royalty* sulle vendite nette di prodotto⁵¹. Si riporta qui di seguito una tabella

⁴⁸ Cfr. doc. 301, p. 4.

⁴⁹ Cfr. doc. 301, p. 4. In proposito v. pure doc. 355, p. 3.

⁵⁰ Cfr. doc. 355, p. 4.

⁵¹ Più specificamente, Novartis ha corrisposto a Genentech una *license fee* iniziale di [*omissis*] di dollari al momento della conclusione dell'Accordo G-N e successivamente versato alcuni pagamenti supplementari (*milestone payments*) subordinati al raggiungimento di determinate tappe nel quadro dei vari processi di autorizzazione. Inoltre, Novartis è tenuta al pagamento di una *royalty* sulle proprie vendite nette di prodotto

contenente gli importi delle *royalty* riconosciute a Genentech per le vendite di Lucentis effettuate da Novartis al di fuori degli USA.

Tabella 3

VENDITE DI LUCENTIS REALIZZATE DA NOVARTIS (mio. euro)							
anno	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
tot. Mondo (extra USA)	n.d.	n.d.	[600-700]	[800-900]	[1100-1200]	[1400-1500]	[1800-1900]
tot. UE	n.d.	n.d.	[400-500]	[500-600]	[600-700]	[800-900]	[1000-1100]
tot. Italia	n.d.	n.d.	[10-20]	[10-20]	[30-40]	[40-50]	[50-60]

Fonte: Novartis (doc. 355, p. 5)

Tabella 4

ROYALTIES RICONOSCIUTE DA NOVARTIS A GENENTECH PER VENDITE DI LUCENTIS EXTRA-USA (mio. euro)							
anno	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
	[omissis]						

Fonte: Genentech-Roche (doc. 342, p. 28); Novartis (doc. 355, p. 9)

62. Sempre con riferimento alle *royalties* riconosciute da Novartis al gruppo Roche tramite Genentech, risulta agli atti come tra le due società sia perdurata una controversia relativa al loro effettivo importo, dovuta a una diversa interpretazione dei termini dell'Accordo G-N circa il rispetto dei brevetti detenuti da Genentech sul principio attivo ranibizumab ("*Royalty dispute*"). Tale controversia è stata risolta nel gennaio 2011 con un apposito emendamento (*Second Amendment to License and Collaboration Agreement*) dell'Accordo G-N, in base al quale Novartis ha corrisposto a Genentech la somma di [omissis] di euro⁵².

63. Sotto il profilo distributivo-commerciale, Lucentis si presenta in forma liquida per iniezione intravitreale ed è venduto in flaconcini contenenti 2,3 mg di principio attivo in 0,23 ml di soluzione⁵³. A differenza del Macugen e dell'Eylea, dunque, similmente all'Avastin il prodotto non è confezionato in siringhe monouso ma deve essere aspirato in asepsi prima dell'iniezione nell'occhio, ovvero seguendo una serie di avvertenze al fine di evitare contaminazioni batteriche.

corrispondente al [omissis], oltre a un ulteriore [omissis] su ogni prodotto venduto in un paese in cui lo stesso sia coperto da un brevetto valido di Genentech (doc. 301, p. 5). Con riferimento alle *royalties*, Novartis ha fatto presente che queste "vengono calcolate a livello mondiale consolidando i dati delle vendite provenienti da ciascun paese appartenente al Territorio di [Novartis] (i.e. tutti i paesi ad eccezione degli Stati Uniti), e pertanto non sulla base di una suddivisione a livello di singolo Stato Membro dell'UE" (doc. 355, p. 9).

⁵² Cfr. doc. 355, all. 1.1.2.

⁵³ Cfr. EMA, *EPAR-Lucentis, Allegato I - Riassunto delle caratteristiche del prodotto*, p. 1 (http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf).

64. Il prezzo di Lucentis è sensibilmente più elevato rispetto ai costi sopra riportati per l'impiego *off-label* di Avastin (*supra*, §56). Con specifico riferimento all'Italia, dal momento della sua entrata in commercio per la cura della AMD (marzo 2009) il prezzo per iniezione era pari rispettivamente a 1100,00 euro (*ex factory*, iva esclusa) e 1815,45 euro (prezzo al pubblico): solo a partire dal novembre 2012 Lucentis, registrato in classe H (ossia a carico del SSN) per la cura di AMD, DME e due tipologie di RVO (RVO di branca e centrale) è passato rispettivamente al prezzo di 902,00 euro (*ex factory*, iva esclusa) e 1489,00 euro (prezzo al pubblico)⁵⁴.

65. Peraltro, va considerato come all'origine il prezzo stabilito da Novartis fosse pari a 2019,40 euro, un importo talmente elevato da aver indotto AIFA a non riconoscere l'ammissione al rimborso da parte del SSN⁵⁵. Nelle more di tale situazione di stallo, in ogni caso, Avastin risultava già essere stato inserito nella Lista 648 – ovvero, secondo quanto già visto, l'elenco di farmaci *off-label* le cui spese sono a totale carico del SSN – per il trattamento di gran parte delle patologie della vista indicate in precedenza, e pertanto impiegato come “*normalità clinica*”⁵⁶.

Uso *off-label* di Avastin ai sensi della Lista 648 e procedure EMA

66. L'inserimento nella Lista 648 era stato effettuato da AIFA con una determinazione del 23 maggio 2007⁵⁷ relativamente al trattamento (1) delle maculopatie essudative (comprenditive di AMD, DME, RVO, MMD), (2) del glaucoma neovascolare. A seguito della sopravvenuta disponibilità alla fine del 2008 anche in Italia dei farmaci Lucentis⁵⁸ e Macugen⁵⁹ per il trattamento della AMD – e dunque col conseguente venir meno della condizione dell'inesistenza di una valida

⁵⁴ Secondo i calcoli presentati da una delle Parti nel corso del procedimento, “*Il prezzo richiesto da Roche per 1 ml di Avastin è di 126,15 euro*”, mentre quello “*per 1 ml di Lucentis è di 6.553,8 euro. [...] In più, mentre in un millilitro di Avastin ci sono 25 mg di principio attivo, in 1 millilitro di Lucentis ci sono 10 mg di principio attivo*” (doc. 489, verbale di audizione finale, intervento dei rappresentanti di SOI, p. 97).

⁵⁵ “*A fronte di un importo originariamente molto elevato, pari a 2019,40 euro prezzo al pubblico per singola iniezione intravitteale nella confezione fiala 0,3 ml, l'AIFA ritenne di non concedere l'immissione immediata in classe H (ovvero con rimborso da parte del SSN); seguì dunque un primo ridimensionamento del prezzo per la nuova confezione fiala da 0,23 ml, pari a 1815,45 euro prezzo al pubblico e 1100,00 euro prezzo ex factory, cui ha fatto seguito l'accesso alla classe H-OSP per la cura della degenerazione maculare senile*” (doc. 321, p. 3). A questo proposito, secondo i ricordi personali del precedente direttore generale di AIFA “*il Lucentis veniva proposto in commercio ad un prezzo che concordemente definimmo “scandaloso” ed ingiustificato rispetto ai risultati comparativi con Avastin*” (doc. 307, p. 4).

⁵⁶ V. doc. 300, verbale di audizione di Aiudapds, p. 2.

⁵⁷ Pubblicata in *G.U.* 28 maggio 2007, n. 122.

⁵⁸ Il farmaco è stato inserito il 31 maggio 2007 nella classe di rimborso C, quindi il 4 dicembre 2008 nella classe di rimborso H: cfr. determinazione AIFA del 31 maggio 2007, pubblicata in *G.U.* 7 giugno 2007, n. 130; determinazione AIFA del 4 dicembre 2008, pubblicata in *G.U.* 18 dicembre 2008, n. 295.

⁵⁹ Il farmaco è stato inserito il 4 dicembre 2008 nella classe di rimborso H: cfr. determinazione AIFA del 4 dicembre 2008, pubblicata in *G.U.* 18 dicembre 2008, n. 295.

alternativa terapeutica stabilita dalla legge per la presenza di un farmaco *off-label* nella Lista 648 a totale carico del SSN – il 4 marzo 2009 AIFA ha adottato una nuova determinazione⁶⁰ con cui ha confermato il mantenimento di Avastin nella Lista 648 limitatamente al trattamento specifico (1.1) delle maculopatie essudative non correlate all'età (ovvero DME, RVO, MMD), (1.2) delle maculopatie essudative correlate all'età (AMD) già in trattamento con bevacizumab, (2) del glaucoma neovascolare⁶¹.

67. Dopo l'annullamento nel maggio 2010 della determinazione AIFA del 4 marzo 2009 da parte del TAR Lazio⁶² (a seguito di un ricorso del MAH di Macugen, la società Pfizer), nel novembre 2010 l'agenzia del farmaco ha adottato una nuova determinazione⁶³ con cui l'uso *off-label* di Avastin è stato mantenuto nella Lista 648 limitatamente al trattamento (1.1) delle maculopatie essudative non correlate all'età (DME, RVO, MMD), (2) del glaucoma neovascolare: in sostanza, anche per i pazienti affetti da AMD già trattati con Avastin è stato stabilito il passaggio a cure a base di Macugen o Lucentis. Infine, a seguito dell'attribuzione della classe di rimborso H a un farmaco non anti-angiogenico (Ozurdex) sviluppato per la cura di una categoria di maculopatie (RVO)⁶⁴, nell'aprile 2012 il suo MAH (la società Allergan) ha ottenuto dal giudice amministrativo⁶⁵ l'esclusione dalla Lista 648 di Avastin anche per la cura di tale patologia.

68. Sulla base di tali progressive limitazioni del suo uso a carico del SSN, Avastin sarebbe dovuto rimanere ancora compreso nella Lista 648 per il trattamento delle maculopatie essudative non correlate all'età (DME, MMD, RVO per i pazienti non rispondenti alla terapia con Ozurdex): AIFA, tuttavia, il 18 ottobre 2012 ha adottato una determinazione⁶⁶ con cui ha eliminato completamente Avastin dalla Lista 648,

⁶⁰ Pubblicata in *G.U.* 16 marzo 2009, n. 62.

⁶¹ Il mantenimento residuale dell'indicazione terapeutica di cui al punto (1.2) è stato dovuto al rispetto del c.d. "principio di continuità terapeutica", secondo il quale, per una migliore gestione della terapia, conviene mantenere l'utilizzo del primo farmaco impiegato nella stessa. Di fatto, tale principio può limitare o impedire del tutto il passaggio da un prodotto all'altro ("*switch*") anche quando i due siano equivalenti terapeutici, con la conseguenza che la scelta di un farmaco effettuata all'inizio delle cure per un nuovo paziente ("*naïve*") risulta solitamente vincolante per tutta la durata delle cure.

⁶² Cfr. TAR Lazio, sent. 27 maggio 2010, n. 13777, *Pfizer Italia S.r.l. c. AIFA*.

⁶³ Pubblicata in *G.U.* 17 novembre 2010, n. 269.

⁶⁴ Cfr. determinazione AIFA del 9 dicembre 2010, pubblicata in *G.U.* 21 dicembre 2010, n. 297.

⁶⁵ Cfr. TAR Lazio, ordinanza 18 aprile 2012, n. 1383, *Allergan S.p.A. c. AIFA*.

⁶⁶ Cfr. determinazione AIFA del 18 ottobre 2012, pubblicata in *G.U.* n. 252 del 27 ottobre 2012. Con una precedente comunicazione del 3 ottobre 2012, peraltro, AIFA aveva già richiamato l'attenzione di tutti gli operatori medico-sanitari sulla modifica del RCP di Avastin, riportando in particolare che: "*Avastin non è formulato per l'uso intravitreale. [...] in seguito all'uso intravitreale non approvato di Avastin® (bevacizumab), composto da flaconcini approvati per somministrazione endovenosa in pazienti oncologici, sono state segnalate gravi reazioni avverse oculari sia*

richiamando a tal fine le modifiche e integrazioni del RCP del farmaco, introdotte il 30 agosto 2012 da EMA.

69. Secondo quanto emerso in corso d'istruttoria, la modifica del RCP di Avastin è stata richiesta a EMA il 20 giugno 2011 da Roche in quanto MAH del farmaco (attraverso la controllata Roche Registration Ltd.), col richiamo a seri eventi avversi riconducibili a iniezioni intravitreali di Avastin e rilevati in alcuni studi clinici⁶⁷. Roche, nel corso della procedura così avviata presso l'EMA, ha inoltre richiesto l'adozione e circolazione di una DHCP⁶⁸, incontrando tuttavia l'opposizione in proposito del CHMP, che il 19 luglio 2012 ha infine adottato un apposito documento tecnico (EMA/CHMP/332848/2012 - *CHMP Type II Variation Assessment Report*, "Avastin Report"), a cui hanno fatto seguito alcune modifiche al RCP di Avastin⁶⁹.

70. Più nello specifico, risulta agli atti che Roche avesse richiesto delle variazioni alla sezione 4.8 ("effetti indesiderati", intesi come possibili conseguenze derivanti dall'uso in sé di un farmaco) del RCP di Avastin, in particolare con l'indicazione di maggiori eventi avversi conseguenti all'uso intravitreale di Avastin rispetto a quello di Lucentis⁷⁰. Il CHMP, tuttavia, nel suo Avastin Report ha ritenuto che le modifiche dovessero piuttosto interessare "solo" la sezione 4.4 ("Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"), tenuto conto del fatto che: (1) in base alle evidenze scientifiche allo stato esistenti le differenze in termini di eventi avversi riscontrate tra Avastin e Lucentis non sono statisticamente significative, (2) eventi avversi sistemici

individuali che in gruppi di pazienti. [...] è stata dimostrata una riduzione della concentrazione di VEGF in circolo in seguito a terapia intravitreale anti-VEGF e [...] sono state segnalate gravi reazioni avverse di tipo sistemico quali emorragie non oculari ed eventi tromboembolici arteriosi in seguito ad iniezione intravitreale di inibitori di VEGF, e vi è un rischio teorico che può riguardare l'inibizione di VEGF" (cfr. AIFA, documento *Uso intravitreale off label della specialità medicinale Avastin® (bevacizumab): modifiche del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto introdotte dal CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA)*, 3 ottobre 2012 (http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/comunicazione_aifa_su_avastin_03102012.pdf).

⁶⁷ Cfr. doc. 342, dove Roche scrive quanto segue: "[...] in June 2011 [Roche] submitted to the EMA a further application for a variation of Avastin's SPC in connection with its off-label [intravitreal] use. The application was triggered by the findings of certain studies comparing the off-label [intravitreal] use of Avastin with approved nAMD treatments (mainly Lucentis), i.e. the Curtis (2010) and Gower (2011) observational studies, as well as the 1 year results of the randomized controlled Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatment Trial (the CATT study), which documented the occurrence of serious systemic adverse events following off-label [intravitreal] use of Avastin and that such serious systemic adverse events were more frequent in the patients treated with [intravitreal] Avastin than in patients treated with other approved nAMD treatments (mainly Lucentis)" (p. 7).

⁶⁸ "Finally, the MAH proposed a Direct Healthcare Professional Communication (DHCP) letter" (cfr. doc. 315, risposta di EMA a richiesta di informazioni, Atch. 2/00, p. 2).

⁶⁹ Cfr. doc. 315/Atch. 4/33.22.

⁷⁰ Cfr. doc. 342, p. 7, nota 4.

– cioè non limitati all’occhio sottoposto a iniezione, bensì interessanti la vita del paziente – sono riconducibili alle terapie anti-VEGF nella loro generalità⁷¹.

71. Proprio quest’ultima circostanza ha trovato conferma nell’ambito di una procedura di variazione del RCP di Lucentis – e segnatamente della sua sezione 4.8 – provocata non da un’autonoma attività del MAH del farmaco, Novartis, bensì da apposite richieste di chiarimenti formulate da EMA a seguito della registrazione di gravi eventi avversi di tipo sistemico (infarti)⁷². Al termine di tale procedura, avvenuta il 17 gennaio 2013 con l’adozione da parte del CHMP di un apposito documento tecnico (EMA/CHMP/719250/2012 - *CHMP Type II Variation Assessment Report*, “Lucentis Report”)⁷³, EMA ha rigettato le conclusioni proposte da Novartis circa la maggior sicurezza di Lucentis rispetto ad altri farmaci anti-VEGF⁷⁴ e adottato un’avvertenza per classe di prodotti anti-VEGF, cioè una segnalazione

⁷¹ “[T]he CHMP agreed that detailed safety information provided from the CATT and IVAN studies is reassuring and no evidence can be provided that bevacizumab is systemically more unsafe than ranibizumab and vice-versa. The CATT study was not powered to detect rare adverse events or to show differences in the number of events with a relatively high background incidence in elderly people with AMD. Even if the systemic SAE are divided into two broad groups: 1) “previously associated with anti-VEGF treatment” and 2) “not previously associated with anti-VEGF treatment” it is not possible to reach a definitive conclusion. The CHMP concluded the CATT investigators VEGFi analysis neither supports nor refutes a role of increased systemic VEGF inhibition of ITV bevacizumab over ranibizumab. [...] The pooled IVAN and CATT- 1 year results showed significantly more SAEs in patients treated with bevacizumab but mortality and ATE events showed no differences. Due to the very variable pattern of SAE the pooled analysis is not useful to provide more specific information on the SAEs that could be included in the SmPC. The rate of potentially VEGFi related SAE is low in both studies and in some respects contradictory (mortality was lower with ranibizumab and there were fewer ATE events with bevacizumab in the pooled analysis performed by the IVAN investigators). Most of the non-VEGFi related SAE are related to other concomitant or emerging diseases that are common in a population with a mean age of nearly 80 years. However a reduction of circulating VEGF concentration has been demonstrated following intravitreal anti-VEGF therapy. In addition systemic adverse events including non ocular haemorrhages and ATE events have been reported following ITV injection of VEGF inhibitors and there is a theoretical risk that these may relate to VEGF inhibition. The CHMP concluded that this information should be reflected under section 4.4 of the SmPC of Avastin. Therefore the CHMP concluded that the update of section 4.8 as proposed by the MAH is not acceptable and only the section 4.4 of the SmPC should be updated as described above.” (doc. 315/Atch. 4/33.22 (Avastin Report), p. 14. In proposito v. pure doc. 327, pp. 3-4; doc. 342, pp. 8 ss.).

⁷² Secondo quanto si legge in un verbale di riunione del CHMP tenutasi nel febbraio 2012 nell’ambito della procedura avviata per la variazione del RCP di Lucentis, “The scope of this variation is to include ‘stroke’ and ‘myocardial infarction’ in section 4.8 ‘Undesirable effects’ of the European Summary of Product Characteristics (SmPC), as requested by the European Medicines Agency (EMA) during the assessment of the [Periodic Update Safety Report] 8” (doc. 315/Atch. 6/00).

⁷³ Cfr. doc. 315/Atch. 8/14.10.

⁷⁴ “The CHMP noted the PK [PharmacoKinetics] data presented supporting a lower systemic exposure after intravitreal injection of ranibizumab as compared to other VEGF inhibitors. However, in light of the low number of patients investigated, the CHMP considered that there was only limited evidence supporting differences as regards the potential for serum VEGF inhibition. In addition, there was uncertainty about how robust the applied methodology and analyses were as well as if the observed reduction of VEGF levels was durable and clinically meaningful. For these reasons, and since the mechanism leading to systemic adverse events after intravitreal anti-VEGF treatment is yet to be elucidated and cannot be assumed to be solely due to systemic VEGF inhibition, the CHMP concluded that the PK and PD [PharmacoDinamics] data alone were insufficient to justify a differential warning that gives the impression that Lucentis is safer compared to other anti-VEGF treatments with respect to systemic adverse events.” (Lucentis Report, pp. 4-5).

comune di rischi conseguenti all'uso di tutti i farmaci anti-angiogenici. Tale “*class warning*” ha quindi comportato una modifica dei RCP di Lucentis, Avastin ed Eylea.

Studi comparativi e WHO EM-List

72. A livello internazionale sono stati avviati per conto di primari istituti di sanità e con finanziamenti esclusivamente pubblici – dunque senza il coinvolgimento delle imprese farmaceutiche produttrici – una serie di studi comparativi c.d. di non inferiorità⁷⁵, volti a verificare l'eventuale equivalenza di bevacizumab (Avastin) e ranibizumab (Lucentis) in ambito oftalmico.

73. Il primo di tali studi indipendenti, denominato *randomized Comparison of Age-related macular degeneration Treatments Trials* (“CATT”), è stato avviato nel 2008 per conto dell'istituto superiore di sanità degli USA. I suoi risultati rispettivamente a un anno (maggio 2011) e due anni di osservazione (aprile 2012) hanno convinto l'ente committente a ritenere l'equivalenza di Avastin e Lucentis nel trattamento dell'AMD sotto il profilo dell'efficacia; con riferimento alla sicurezza, una lieve maggior ricorrenza di eventi avversi nel campione di pazienti trattati con Avastin non è stata comunque ritenuta correlabile all'utilizzo del farmaco⁷⁶. Le conclusioni di tale studio sono state pubblicate su primarie riviste specializzate a livello internazionale e richiamate espressamente dal CHMP di EMA a sostegno delle conclusioni del suo Avastin Report (*supra*, nota 71).

74. Un altro studio comparativo indipendente di Avastin e Lucentis di particolare rilevanza è stato svolto nell'ambito del SSN inglese (*randomised controlled trial of*

⁷⁵ Nell'ambito della sperimentazione clinica randomizzata e controllata (*Randomized Controlled Trial*), che rappresenta lo standard della ricerca medica, il confronto di due trattamenti viene effettuato per verificare se essi si equivalgano oppure uno dei due risulti migliore. A seconda del disegno pianificato del *Trial* si parla dunque di studi di superiorità, di non inferiorità e di equivalenza: con specifico riferimento agli studi di non inferiorità, obiettivo di questi è dimostrare che un nuovo trattamento non sia peggiore rispetto a quello di confronto, stabilendo a priori una differenza-limite che si possa considerare irrilevante dal punto di vista clinico, tale da permettere di considerare il nuovo intervento non inferiore rispetto a quello di confronto.

⁷⁶ V. il comunicato stampa diffuso dai National Institutes of Health, *Avastin and Lucentis are equivalent in treating age-related macular degeneration*, 30 aprile 2012 (<http://www.nih.gov/news/health/apr2012/nei-30a.htm>), dove si legge tra l'altro che “*Serious adverse events (SAEs) occurred at a 40 percent rate for patients receiving Avastin and a 32 percent rate for patients receiving Lucentis. Although Avastin had a higher rate of SAEs, they were distributed across many different conditions, most of which were not associated with Avastin when evaluated in cancer clinical trials, in which the drug was administered at 500 times the dose used for AMD. Fewer doses were associated with a higher rate of SAEs, which is not a typical dose-response relationship. The number of deaths, heart attacks, and strokes were low and similar for both drugs during the study. CATT was not capable of determining whether there is an association between a particular adverse event and treatment. Additional data from other clinical trials may provide information on long-term safety profiles of these drugs when used to treat AMD.*”.

alternative treatments to Inhibit VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation, “IVAN”), anch’esso a partire dal 2008 e i cui risultati a un anno, diffusi nel maggio 2012, hanno confermato le conclusioni del CATT⁷⁷. Nel luglio 2013 sono stati quindi pubblicati i risultati a due anni dello studio IVAN, unitamente a una considerazione combinata degli stessi con i dati dello studio CATT. Tale ricerca, che ha espressamente parlato dei farmaci anti-angiogenici come della cura standard per la AMD nel prossimo futuro, ha (1) riconfermato l’equivalenza terapeutica di bevacizumab e ranibizumab, (2) parlato di un confronto tra i due farmaci “*rassicurante*” sotto il profilo della sicurezza⁷⁸. Alcune Parti del procedimento hanno inoltre evidenziato la pubblicazione di ulteriori studi comparativi indipendenti, quali MANTA (Austria), GEFAL (Francia), LUCAS (Norvegia), i quali confermerebbero una equivalenza dei due farmaci in termini sia di efficacia che di sicurezza⁷⁹.

75. Per altro verso, nell’aprile 2013 la WHO ha inserito il principio attivo bevacizumab (Avastin) nella *Model List of Essential Medicines* (“WHO EM-List”) quale unico farmaco anti-VEGF riconosciuto nella sezione dei preparati oftalmici. Tale lista, giunta alla sua diciottesima edizione, seleziona i medicinali che soddisfano i bisogni prioritari della popolazione mondiale e rappresenta il principale riferimento a livello internazionale sotto il profilo dei farmaci essenziali che ciascun SSN dovrebbe fornire ai propri pazienti⁸⁰.

Provvedimenti adottati da alcune regioni italiane

76. In parallelo alle limitazioni dell’uso di Avastin in ambito oftalmico con la sua progressiva esclusione dalla Lista 648, sulla base delle evidenze scientifiche esistenti

⁷⁷ V. il comunicato stampa diffuso dal gruppo di studio capofilato da ricercatori dell’Università di Bristol, *Study shows Avastin has similar effect to Lucentis in treating most common cause of blindness in the developed world*, 6 maggio 2012 (<http://cteu.bris.ac.uk/trials/ivan/IVAN%20press%20release%20&%20abstract.pdf>), dove si legge tra l’altro che “*With respect to possible adverse effects of the drugs, in IVAN a slightly higher rate of arteriothromboembolic events (mainly heart attacks and strokes) or heart failure was observed among people treated with Lucentis compared with Avastin, which was not observed in CATT. When the results of the two trials were combined no difference in heart attacks or strokes was observed between the two drugs. Both IVAN and CATT have consistently shown no difference in mortality between the groups receiving different drugs in the elderly study populations, but both found a slightly higher rate of other serious adverse events in those who received Avastin. This evidence became stronger when the results were combined. The researchers state that the findings in relation to adverse events may not be attributed to Avastin directly due to a number of reasons, including that events were more common in patients treated less frequently, and that they arose mainly from hospitalisations for a wide variety of causes not previously associated with either drug*”.

⁷⁸ V. Particolo di Usha Chakravarthy et al., *Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-years findings of the IVAN randomised controlled trial*, in *The Lancet*, edizione on-line del 19 luglio 2013, pp. 9-8 (doc. 352).

⁷⁹ Cfr. doc. 489, verbale di audizione finale, intervento dei rappresentanti di SOI, p. 98.

⁸⁰ Cfr. WHO, *WHO Model Lists of Essential Medicines* 18a ed., aprile 2013, p. 33 (http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/18th_EML_Final_web_8Jul13.pdf).

alcune regioni italiane hanno adottato una serie di provvedimenti volti a mantenere l'utilizzo di Avastin da parte dei rispettivi SSR; le motivazioni di tali provvedimenti rinviavano espressamente alla significativa differenza in termini di costi a carico del SSN e alla conseguente possibilità che il passaggio a un uso esclusivo dell'assai più costoso Lucentis comportasse un'impossibilità materiale di fornire le cure. Le Regioni interessate sono, in particolare, l'Emilia-Romagna e il Veneto.

77. La giunta regionale dell'Emilia-Romagna – a seguito della prima limitazione degli usi di Avastin intervenuta nel marzo 2009, con il mantenimento del farmaco nella Lista 648 per le sole cure continuative dei pazienti di AMD già in trattamento col principio attivo bevacizumab (*supra*, §66) – nell'ottobre 2009 ha adottato una delibera (n. 1628/2009) avente per oggetto il mantenimento nel proprio SSR dell'utilizzo *off-label* di bevacizumab per la cura della AMD in generale. Alla delibera ha poi fatto seguito un apposito intervento legislativo regionale (art. 35 della L.R. del 22 dicembre 2009, n. 24) che, a seguito di ricorso da parte dello Stato, nel 2011 è stato dichiarato incostituzionale dalla Corte Costituzionale⁸¹.

78. Novartis Farma ha impugnato la delibera dinanzi al TAR, il quale nel febbraio 2012 ha rimesso alla Corte Costituzionale una questione relativa alla legittimità delle disposizioni legislative che impediscono agli enti pubblici di utilizzare *off-label* farmaci meno costosi e non consentono ai medesimi enti di chiedere un'autorizzazione all'uso di un farmaco, in sostanza sostituendosi al MAH rimasto inerte rispetto all'ottenimento di un AIC per il proprio prodotto. In tale occasione, il giudice amministrativo ha tra l'altro rilevato come il riconoscimento di un simile potere “*porrebbe rimedio a situazioni nelle quali, come è avvenuto nel caso in questione, a causa di un'inesistente concorrenza tra impresa produttrice del farmaco off-label e quella produttrice del farmaco on-label, l'obbligo per il [SSR] di prescrivere il farmaco on-label costringerebbe l'amministrazione regionale, e, dunque, la collettività, a sopportare un costo economico oggettivamente eccessivo, se non addirittura esorbitante, derivante dall'alto prezzo del secondo farmaco*”⁸². Una decisione in proposito della Corte Costituzionale è attesa entro l'anno corrente⁸³.

⁸¹ Cfr. Corte Costituzionale, sentenza n. 8 del 2011.

⁸² TAR Emilia-Romagna, ord. n. 378 del 30 maggio 2012.

⁸³ Più in dettaglio, secondo quanto comunicato dalla Regione Emilia-Romagna, Novartis Farma ha impugnato la delibera n. 1628/2009 “*al TAR dell'Emilia Romagna con ricorso notificato in data 23 dicembre 2009, promosso contro la Regione e notificato anche a Roche in veste di controinteressato. La delibera è stata successivamente “rafforzata” da un apposito intervento legislativo della Regione ad opera dell’ art. 35 della L.R. n. 24/2009 del 22 dicembre 2009. Novartis [Farma] proponeva al TAR Emilia Romagna istanza di sospensiva, che veniva rigettata con ordinanza n. 81/2010. Novartis [Farma] proponeva allora appello in sede cautelare al Consiglio di Stato per la riforma dell’ordinanza n. 81/2010; nella*

79. La giunta regionale del Veneto, dal canto suo, ha adottato nel dicembre 2011 una delibera (n. 2352/2011) avente per oggetto il mantenimento dell'utilizzo *off-label* del principio attivo bevacizumab per la cura della AMD nell'ambito del proprio SSR. Anche in questo caso Novartis Farma si è opposta ricorrendo dinanzi al TAR, che ha prima sospeso, quindi annullato la delibera regionale⁸⁴.

80. In entrambi i ricorsi al TAR Novartis Farma ha citato, oltre alle Regioni, Roche Italia, “*anche quale rappresentante in Italia del titolare dell’AIC del medicinale Avastin*”⁸⁵. La società Roche non si è costituita.

IV.III Mercato dei farmaci per la cura di disordini vascolari oculari

81. Le cure dei disordini vascolari oculari, costituiti in primo luogo da maculopatie essudative e glaucoma neovascolare (v. *supra*, §§37 ss.), in tutto il mondo industrializzato vengono effettuate in via assolutamente prevalente con l'impiego dei farmaci anti-VEGF Avastin e Lucentis, oltre a Macugen (sempre meno usato), Eylea (appena introdotto sul mercato) e l'impiego residuale di farmaci aventi differenti meccanismi d'azione, quali Visudyne e Ozurdex. Le rispettive quote di mercato, tuttavia, sono condizionate dalla disciplina esistente nei diversi ordinamenti degli usi *off-label*, e conseguentemente dalle scelte effettuate dagli organi responsabili delle allocazioni di spesa del SSN.

82. Sotto questo profilo, l'Italia rappresenta un caso peculiare nel contesto comunitario in quanto, come già visto, Avastin è stato per lungo tempo compreso nella Lista 648 per vari usi oftalmici: salvi dunque i diffusi impieghi del farmaco

Camera di consiglio del 26/4/2010 il Consiglio di Stato rigettava nuovamente l'istanza di Novartis [Farma] con ordinanza n. 1853/2010. Nel frattempo, però, lo Stato ha promosso contro la Regione ricorso alla Corte Costituzionale notificato il 22-25 febbraio 2011 in riferimento agli artt. 3 e 117, commi secondo, lettere i), l), m), terzo e quinto, della Costituzione. La Corte ha accolto il ricorso con sentenza n. 8 del 2011. Nel giudizio di merito avanti al TAR pendente contro la deliberazione n. 1628/2009 è stata questa volta la Regione a sollevare eccezione d'incostituzionalità de (i) l'art. 1, comma 4, D.L. n. 536/1996, l'art. 3 D.L. n. 23/1998, l'art. 2, commi 348 e 349, L. n. 244/2007 per la parte in cui tali disposizioni impediscono l'uso off-label di farmaci meno costosi di un farmaco autorizzato on-label ma di uguale efficacia in base a studi clinici, e (ii) l'art. 8 D.Lgs. n. 219/2006 per la parte in cui non consente a enti pubblici la presentazione ex officio di una richiesta di autorizzazione all'uso nel sistema sanitario pubblico di un farmaco meno costoso in vista del pubblico interesse alla sostenibilità economica e quindi alla effettività di cure. All'audienza pubblica del 2 febbraio 2012 il Tar Emilia Romagna con ordinanza n. 378/2012 ha ritenuto rilevante e non manifestamente infondata la questione ed ha rimesso nuovamente in Corte Costituzionale” (doc. 298, verbale di audizione della Regione Emilia-Romagna, p. 2; cfr. pure doc. 351, documento della Regione Emilia-Romagna).

⁸⁴ Cfr. TAR Veneto, decreto 25 settembre 2012, n. 579, *Novartis Farma S.p.A. c. Regione Veneto*; TAR Veneto, ordinanza 24 ottobre 2012, n. 641, TAR Veneto, ordinanza 21 marzo 2013, n. 160; TAR Veneto, sentenza 9 ottobre 2013, n. 1147. Su tale controversia v. più diffusamente doc. 353, invio di documentazione da parte della Regione Veneto.

⁸⁵ Cfr. doc. 351, all. 35, p. 1.

nell'attività medica privata (sia all'interno di cliniche private, che in strutture sanitarie pubbliche secondo modalità operative c.d. *intra moenia*), ne è conseguita la possibilità di un suo ampio impiego *off-label* all'interno del SSN, con una copertura totale delle relative spese a carico dello Stato⁸⁶. In altri Stati UE, quali la Francia, la scelta delle autorità competenti è stata invece di ricorrere esclusivamente a farmaci *on-label*, con la conseguente utilizzazione da parte dei rispettivi SSN del solo Lucentis. Quanto appena considerato viene ben rappresentato dai dati di uno studio di mercato relativo ai consumi nei principali Stati UE di farmaci anti-VEGF nell'anno 2012 per la cura di disordini vascolari oculari⁸⁷.

Tabella 5

PERCENTUALE DI PAZIENTI/FARMACI ANTI-VEGF IN VARI STATI UE (2012)			
	Avastin	Lucentis	Macugen
Italia	[50-60%]	[35-45%]	[0-10%]
Francia	[0-10%]	[90-100%]	[0-10%]
Regno Unito	[0-10%]	[90-100%]	[0-10%]
Germania	[20-30%]	[70-80%]	[0-10%]
Spagna	[30-40%]	[55-65%]	[0-10%]

Fonte: Bayer (doc. 337)

83. Dalla tabella si evince chiaramente come in Italia, nel 2012, Avastin sia il principale farmaco anti-VEGF impiegato per la cura delle maculopatie essudative e del glaucoma neovascolare. Tale predominanza è confermata anche da un'analisi interna di Novartis da cui risulta che, a fronte di una situazione complessiva UE in cui Lucentis detiene una quota relativa alle cure della AMD del 78%, in Italia la quota scende al 43%⁸⁸. Il medesimo documento riporta inoltre le seguenti quote di mercato distinte per farmaci/patologie (dati aggiornati al dicembre 2011):

⁸⁶ Tale circostanza è stata rimarcata anche dai rappresentanti di Roche Italia, secondo cui *“la problematica in merito all'utilizzo off-label del farmaco Avastin ha assunto in Italia peculiari connotazioni rispetto al resto dell'Europa, ove comunque vi è un utilizzo off-label massiccio del farmaco, in virtù della specificità normativa nazionale. Nel nostro paese, infatti, è possibile accedere alla rimborsabilità dei farmaci non ancora registrati, ovvero per indicazioni non autorizzate, condizionata all'assenza di una valida alternativa terapeutica debitamente autorizzata, come previsto dalla Legge 648/96”* (cfr. doc. 327, pp. 6-7).

⁸⁷ Cfr. doc. 337, risposta di Bayer a richiesta di informazioni, p. 17, ove si riportano i dati di uno studio commissionato da Bayer in vista del lancio sul mercato del suo farmaco Eylea.

⁸⁸ Cfr. doc. 141, p. 5. Il documento, dal titolo *“Avastin Background in Italy”*, riporta in particolare una serie di *“Patients Share by Indication in Italy”* con la seguente avvertenza: *“Avastin widely used off-label across all retinal indications, despite not registered and approved”* (p. 2). A conferma di tale posizionamento di mercato dei diversi farmaci, merita rilevare come in un documento ancora più recente reperito presso Novartis Farma si legga che Avastin rimane percepito in Italia come *“strong off-label competitor in AMD, DME, RVO (widely used and legalized until Oct 2012)”* (doc. 144, intitolato *“Ophthalm Franchise Business Review”* e datato 7 febbraio 2013, p. 2).

Tabella 6

PERCENTUALE DI PAZIENTI/FARMACI PER SINGOLE PATOLOGIE IN ITALIA (2011)			
	AMD	DME	RVO
Avastin (bevacizumab)	41%	80%	52%
Lucentis (ranibizumab)	43%	9%	18%
Macugen (pegaptanib)	10%	1%	1%
Ozurdex (desametasone)	2%	5%	23%
Visudyne (verteporfina)	3%	0%	0%
triamcinolone	1%	5%	6%

Fonte: Novartis (doc. 141)

84. Per quanto riguarda il numero di pazienti delle diverse patologie, risultano agli atti alcune stime sia per l'Italia che per altri Stati UE relativamente ai trattamenti con terapie anti-VEGF: si tratta di stime direttamente raffrontabili tra loro, in quanto i dati epidemiologici sono sovrapponibili per tutti i paesi europei⁸⁹.

Tabella 7

NUMERO DI PAZIENTI TRATTABILI CON FARMACI ANTI-VEGF (2011)				
	AMD	DME	RVO	totale
Italia	304.598	147.429	82.154	534.181
Francia	335.028	139.341	74.345	548.714
Regno Unito	324.404	135.265	69.260	528.928
Germania	419.729	204.822	106.208	730.759
Spagna	236.913	97.799	56.357	391.069

Fonte: Bayer (doc. 337)

85. In Italia, dunque, i pazienti trattati con le diverse terapie anti-VEGF corrispondono alle grandezze qui di seguito riassunte:

Tabella 8

NUMERO DI PAZIENTI TRATTATI IN ITALIA CON FARMACI ANTI-VEGF (2011)				
	AMD	DME	RVO	totale
Avastin (bevacizumab)	124.885	117.943	42.720	285.548
Lucentis (ranibizumab)	130.977	14.788	13.269	159.034
Macugen (pegaptanib)	30.460	822	1.474	32.756

Fonte: elaborazioni su dati del fascicolo istruttorio (doc. 337)

86. Tali dati, si rileva, sottostimano gli impieghi dei farmaci citati – e segnatamente di Avastin – in quanto non comprendono né la MMD, né i casi di glaucoma neovascolare per i quali occorre fare ricorso a iniezioni intravitreali di anti-VEGF. Inoltre, occorre considerare che gli usi *off-label* in Italia non vengono rilevati ufficialmente, né esistono registri che tengano conto in maniera aggregata di terapie/trattamenti farmaceutici⁹⁰: non è possibile, pertanto, disporre di informazioni ufficiali in merito ai consumi di Avastin distinti per gli usi *on-label*

⁸⁹ Cfr. doc. 337, p. 5.

⁹⁰ Cfr. doc. 337, p. 7; v. pure doc. 321, p. 4.

(tumori) e *off-label* (patologie oftalmiche). Richieste di fornire dati a propria disposizione relativi all'uso *off-label* di Avastin, tutte le imprese Parti hanno negato di esserne in possesso⁹¹.

87. Sulla base delle informazioni agli atti, in ogni caso, è possibile effettuare una stima delle principali grandezze dei consumi in valore, relativamente al periodo di riferimento compreso tra l'inserimento di Avastin nella Lista 648 e l'avvio del presente procedimento istruttorio⁹².

Tabella 9

STIME DI VENDITA DEI PRINCIPALI FARMACI – VALORE (mio. euro)							
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013 - 1Q
Avastin	6,9	14,8	26,1	33,6	33,5	40,3	12,7
Lucentis	1,5	[10-20]	[10-20]	[30-40]	[40-50]	[50-60]	30,5
Macugen	3,0	2,5	2,9	2,3	2,7	0,9	0,2
Ozurdex	--	--	--	--	0,7	2,7	1,5
Visudyne	11,9	5,7	4,3	3,8	3,1	2,9	0,9

Fonte: elaborazione su dati IMS (doc. 340), Novartis (doc. 355)

88. Dall'insieme dei dati sin qui riportati si evince che, in Italia, (i) Avastin ha costituito finora il farmaco anti-VEGF di maggior impiego per la cura delle maculopatie essudative e del glaucoma neovascolare in termini di pazienti trattati; (ii) il principale concorrente di Avastin è stato finora Lucentis, il quale per impieghi più limitati (solo AMD dal 2007 alla fine del 2012, anche DME e RVO a partire dal novembre 2012) ha generato un fatturato in forte crescita, passando nel giro di soli sei anni da un fatturato inferiore ai 2 milioni a uno superiore ai 55 milioni di euro, e, in ragione del suo maggior prezzo, ha ottenuto già nel 2011 una supremazia in termini di valore delle vendite, con una conseguente notevole incidenza sulla spesa farmaceutica a carico del SSN⁹³.

⁹¹ Cfr. doc. 294, risposta di Roche Italia a richiesta di informazioni, p. 2; doc. 342, p. 4; doc. 303, risposta di Novartis Farma a richiesta di informazioni, p. 4.

⁹² Nella sua risposta alla richiesta di informazioni IMS ha fornito i dati di distribuzione dei farmaci Avastin, Lucentis, Macugen e Visudyne, distinti per *in-patients* (pazienti ospedalieri, a loro volta specificati per la parte "oculistica") e *out-patients* (pazienti ambulatoriali). Dal momento che l'uso *off-label* di Avastin in ambito oftalmico avviene perlopiù con modalità ambulatoriale (cfr. doc. 327, p. 10), la somma dei dati *out-patients* e della sottocategoria "oculistica" degli *in-patients* di Avastin – in assenza di dati più accurati, come già detto richiesti alle imprese Parti ma da queste dichiarati inesistenti – è stata adottata come stima sufficientemente robusta dell'uso complessivo del farmaco per la cura delle maculopatie essudative e del glaucoma neovascolare. Per completezza d'informazione si rappresenta come non si possa escludere che il dato così ottenuto sovrastimi - limitatamente ai consumi interni al SSN - il valore complessivo dei consumi *off-label* di Avastin in ambito oftalmico, in quanto anche una parte delle applicazioni antitumorali *on-label* di Avastin potrebbe avvenire in modalità ambulatoriale.

⁹³ Secondo quanto riportato in un recente rapporto ufficiale sul consumo dei farmaci in Italia, "nell'ambito della categoria delle sostanze antineovascolari, il ranibizumab è [...] l'unico principio attivo tra i farmaci per gli organi di senso ad essere incluso tra i primi 30 a maggior incidenza sulla spesa dei medicinali consumati in ambito ospedaliero" (Osservatorio

89. Un'analisi più dettagliata delle stime di vendita in valore, inoltre, permette di considerare come nel primo quadrimestre dell'anno 2013 (cfr. *supra*, tabella 9, colonna 2013-1Q), ovvero il periodo immediatamente successivo alla definitiva estromissione di Avastin dalla Lista 648 e all'acquisizione per Lucentis di nuove indicazioni terapeutiche, le vendite di Lucentis abbiano registrato un ulteriore notevole incremento, corrispondente, quando assunto costante lungo l'intero anno, al 60% in più rispetto al 2012.

90. Per quanto riguarda, infine, gli altri farmaci impiegati per la cura di patologie della vista legate a disordini vascolari nell'occhio, va considerato che: (i) il terzo farmaco anti-VEGF finora in commercio, Macugen, ha esercitato una pressione concorrenziale limitata e decrescente su Avastin e Lucentis; (ii) a causa della sua recentissima introduzione (maggio 2013), la pressione concorrenziale esercitata da un ulteriore farmaco anti-VEGF, Eylea, non ha potuto essere apprezzata ai fini del presente procedimento, e comunque è da ritenersi limitata a impieghi relativi alla sola AMD; (iii) le restanti terapie non anti-VEGF a disposizione, quali i trattamenti a base di Visudyne e Ozurdex, risultano comunque marginali (Ozurdex è registrato per il trattamento della sola RVO) e, nel caso specifico di Visudyne, d'impiego declinante⁹⁴.

IV.IV Evidenze in merito alle condotte delle Parti

Rapporti di licenza relativi ad Avastin e Lucentis

91. Dopo l'acquisizione del controllo societario di Genentech da parte di Roche tra le due società è stato stipulato l'Accordo G-R, in virtù del quale Genentech ha concesso a Roche un'opzione per acquisire i diritti di commercializzazione esclusiva di tutti i farmaci sviluppati dalla società, mantenendo per sé il solo territorio degli USA quale area commerciale esclusiva; nel marzo 2003 Roche ha effettivamente esercitato tale opzione per il principio attivo bevacizumab, alla base di Avastin, mentre vi ha rinunciato per il principio attivo ranibizumab, alla base di Lucentis (*supra*, §57). A seguito di tale rinuncia, Genentech nel giugno 2003 – dunque già sotto il controllo di Roche – ha stipulato con Novartis l'Accordo G-N che, dietro

Nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMed), *L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto nazionale Anno 2012*, Roma, settembre 2013, p. 240 (http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2012.pdf).

⁹⁴ Tale dinamica è stata riscontrata già rispetto all'anno 2011, durante il quale "*l'uso della verteporfina si è [...] ridotto del 15,4%*" (Cfr. OsMed, *L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto nazionale 2011*, Roma, luglio 2012, p. 88 (http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/1_rapporto_osmed_2011.pdf)).

pagamento di importi fissi e di *royalties* sulle vendite di Lucentis, ha riconosciuto a quest'ultima i diritti commerciali esclusivi sul farmaco al di fuori degli USA. Per quanto riguarda l'UE (e dunque l'Italia) tali diritti sono stati esercitati a partire dall'ottenimento da parte di Novartis dell'AIC di EMA per il Lucentis, avvenuto nel gennaio 2007.

92. La rinuncia da parte di Roche alla sua opzione sul ranibizumab e l'immediatamente successiva acquisizione in licenza dello stesso da parte di Novartis sono coincise con una più marcata specializzazione industriale-farmaceutica dei due gruppi (tra i quali, come già osservato, sussistono da tempo rilevanti rapporti di tipo azionario, con Novartis titolare di una partecipazione significativa in Roche: v. *supra*, §9). In tale periodo, infatti, Roche ha avviato una concentrazione di attività e investimenti nella ricerca e produzione di farmaci biotecnologici/antitumorali, confermata dal successivo acquisto del 100% di Genentech⁹⁵, mentre Novartis ha puntato a una specializzazione in una serie di settori terapeutici, tra cui quello oftalmico⁹⁶.

93. In proposito, vale osservare come nell'Accordo G-N sia stato previsto per Novartis uno specifico "*campo tecnico di utilizzazione*" della molecola ranibizumab (*supra*, §59) che circoscrive il suo uso all'oftalmologia: ciò a fronte di una riconosciuta "pluripotenzialità" applicativa del principio anti-angiogenico, ovvero il meccanismo d'azione terapeutico che ha in comune al bevacizumab e di cui il ranibizumab rappresenta in effetti un'ingegnerizzazione, al punto da aver indotto a parlare per Lucentis di un vero e proprio "*farmaco clone*"⁹⁷.

94. A fronte dei citati rapporti di licenza e della delimitazione in essi prevista di distinte aree di specializzazione terapeutica, per una serie di eventi non controllabili da parte delle imprese – segnatamente, lo sviluppo di applicazioni *off-label* in ambito oftalmico di Avastin per merito di clinici e ricercatori indipendenti, avvenuto prima dell'immissione sul mercato di Lucentis (*supra*, nota 29) – Roche e Novartis si sono trovate a dover fronteggiare un'inattesa sovrapposizione dei due farmaci per la cura delle patologie della vista registrate nel RCP di Lucentis, con la conseguente

⁹⁵ In proposito v. di recente Chantal Britt, *Il business della ricerca oncologica*, in *swissinfo.ch*, 14 marzo 2013 (http://www.swissinfo.ch/ita/scienza_e_tecnologia/Il_business_della_ricerca_oncologica.html?cid=35207426).

⁹⁶ A seguito dell'acquisizione del controllo esclusivo della società Alcon Inc., avvenuto nel 2010, le attività del gruppo relative alle cure oftalmiche sono state concentrate nella divisione Alcon.

⁹⁷ Cfr. SOI, documento *Terapia intravitreale per il trattamento della Degenerazione Maculare Senile Neovascolare*, prot. 149/S/2012/I, 12 ottobre 2012, in *Notiziario SOI*, n. 4/2012, p. 12.

possibilità che l'andamento commerciale di tale prodotto ne venisse compromesso. Una conferma in tal senso, si rileva, proviene dagli stessi rappresentanti di Roche e Genentech, i quali hanno ritenuto “*che se i due farmaci fossero stati introdotti contestualmente sul mercato [...] l'uso off-label di Avastin in ambito oftalmico con ogni probabilità non avrebbe mai preso piede*”⁹⁸.

Difesa delle vendite di Lucentis dagli usi *off-label* di Avastin

95. A partire dal 2007, quando Novartis ha avviato la distribuzione europea del Lucentis, a fronte dell'ormai diffuso impiego *off-label* di Avastin in ambito oftalmico la società si è posta la questione di come proteggere il proprio mercato del prodotto, interrogandosi sulla possibilità di coinvolgere direttamente la licenziante del proprio farmaco, cioè Genentech, e la sua controllante Roche.

96. La vicenda risulta ben ricostruita da uno scambio di mail intercorso nell'aprile 2007 all'interno del gruppo Novartis. In particolare, il capo dei servizi legali di Novartis Farma (*Country Legal Head*) considera con il suo amministratore delegato (“a.d.”) che “*i temi, in estrema sintesi, sono: a) Genentec[h] ha una obbligazione verso Novartis avendole licenziato la molecola in Europa per uso oftalmico. Se adesso l'altro soggetto (Roche) che ha ricevuto licenza per un uso diverso (oncologico) dà, magari suo malgrado e senza responsabilità, adito ad una violazione dei diritti acquisiti da Novartis, Genentec[h] deve intervenire. Così ha fatto per tutelare sé stessa in USA imponendo di indicare sul prodotto oncologico l'esclusività di tale uso*”⁹⁹. La questione viene quindi sottoposta dai più alti dirigenti della filiale italiana direttamente alla casa madre¹⁰⁰.

⁹⁸ Cfr. doc. 327, p. 2.

⁹⁹ Cfr. doc. 167, mail del 5 aprile 2007. Con specifico riferimento a quanto compiuto da Genentech negli USA e richiamato dall'a.d. di Novartis Farma per la “protezione” di Lucentis, oltre al rafforzamento dell'indicazione terapeutica antitumorale di Avastin risulta che nell'ottobre 2007 Genentech annunciò la propria decisione di non fornire più Avastin alle farmacie che fino a quel momento avevano provveduto al suo frazionamento e riconfezionamento per usi oftalmici (cfr. doc. 138, Cd-1). Tale decisione, tuttavia, si attirò forti critiche, al punto che Genentech si accordò per una cessione di Avastin direttamente ai medici, i quali avrebbero poi fatto ricorso per conto proprio a soggetti in grado di frazionare e riconfezionare il prodotto, con ciò sostanzialmente avallando un uso *off-label* sotto la diretta responsabilità del medico curante (cfr. Amy Hellem, *Efficacy Aside. Will the CATT study convince you it's best to substitute less-expensive Avastin for Lucentis?*, in *Review of Optometry*, vol. 148, n. 7, 2011, <http://www.revoptom.com/content/c/29289/dnnprintmode/true/?skinsrc=%5BI%5Dskins/ro2009/pageprint&containersrc=%5BI%5Dcontainers/ro2009/simple>). Da ulteriore letteratura si ricava altresì che “*Genentech's efforts to stop the intraocular use of Avastin by “Dear doctor letters” indicating that Avastin is dangerous to be used in the eye and by threatening compounding pharmacies (splitting of Avastin into small doses) with Avastin delivery stoppages, are likely to reduce the price range [for an Avastin formulation potentially approved for neovascular/wedAMD]*” (cfr. Stephan Michels et al., *Off-label drug use - price analysis for Avastin in ophthalmology*, in *International Journal of Pharmaceutical and Healthcare Marketing*, vol. 3, n. 1, 2009, p. 69).

¹⁰⁰ Cfr. doc. 167, mail del 18 e 23 aprile 2007.

97. In risposta alla mail appena citata, il dipartimento legale della casa madre (nella persona di un *Legal Counsel*) sottolinea come in una prospettiva squisitamente contrattuale Novartis non abbia mezzi a disposizione per fermare le vendite di Avastin destinate a uso oftalmico, e al contempo sia importante che la società non venga mai percepita intenta a ostacolare l'uso dell'Avastin: *“possiamo fare poco per fermare Avastin off-label ai sensi del nostro contratto con Genentech. [...] Dal momento che Avastin non è il nostro prodotto, possiamo fare poco da una posizione contrattuale. Genentech mantiene i diritti di Avastin per gli USA, con Roche che detiene i diritti extra-USA. E' dunque importante che non siamo visti “bloccare” l'uso di Avastin poiché questo non è il nostro prodotto. Dobbiamo invece cercare di assicurare l'accesso a Lucentis, il prodotto che riteniamo sia meglio tagliato per il trattamento dell'AMD”*¹⁰¹.

98. Per altro verso, un alto referente interno alla capogruppo Novartis (*Global Communications Manager Lucentis*) porta all'attenzione dei partecipanti allo scambio di mail l'esistenza di un richiamo dell'EMA nei confronti di Roche per l'uso oftalmico *off-label* dell'Avastin: con l'occasione, viene segnalata l'opportunità di approfondire la questione in quanto si tratterebbe di un intervento in tal senso non riconducibile a Novartis, bensì a un soggetto terzo¹⁰².

99. Dopo tale rilievo, come visto risalente al 2007, a partire dal 2008 si assiste a un progressivo aumento di attività di Roche – nella sua qualità di MAH del farmaco, e in quanto tale unico soggetto legittimato ad agire presso le autorità competenti – volte a ottenere avvertenze e limitazioni relative all'uso *off-label* di Avastin da parte di diverse agenzie del farmaco: tali attività, intensificatesi dopo l'invio di una DHCP a cavallo tra il 2008 e 2009, consisteranno in varie richieste a EMA di apportare apposite modifiche al RCP di Avastin.

100. A detta di Roche, tali attività sono da ricondurre al rispetto dei propri obblighi di farmacovigilanza. In particolare, con riferimento all'invio della DHCP Roche ha fatto presente che nel 2008 si verificarono in Canada alcuni eventi avversi conseguenti all'uso intraoculare di Avastin, e nell'occasione le autorità canadesi

¹⁰¹ Cfr. doc. 170, mail del 18 aprile 2007: “[...] *there is little we can do to stop Avastin off label under our contract with Genentech. [...] Since Avastin is not our product, there is little we can do from a contractual position. Genentech retains rights in the US, with Roche holding rights ex-US. It is therefore important that we are not seen to “block” Avastin use as this is not our product. Rather we aim on ensuring access to Lucentis, the product we believe is best suited for wet AMD treatment*”.

¹⁰² Cfr. doc. 170, mail del 23 aprile 2007: *“One additional but important point. I have heard that the EMEA has issued a warning letter to Roche regarding the use of Avastin off-label for wet AMD patients now that Lucentis is approved. I do not have all the details around this so cannot provide any specifics. However, this would be a case of a third-party group making a stand on this issue. I will try to first confirm that this information is accurate and then gather additional details for you”*.

competenti richiesero di adottare una comunicazione ufficiale. Tale comunicazione, in forma di DHCP, è quindi circolata in Canada nel dicembre 2008 e in Europa è stata seguita, nei primi mesi del 2009, da comunicazioni similari concordate con l'EMA e varie agenzie europee nazionali, tra cui AIFA¹⁰³.

101. Successivamente, “la notizia di questi e di altri successivi clusters di eventi avversi oculari verificatisi in varie altre parti del mondo indusse Roche [...] a chiedere nel maggio 2010 all’EMA una variazione del [RCP] con l’inserimento di una specifica avvertenza relativamente all’uso intravitreale di Avastin e agli eventi avversi oculari verificatisi a seguito di tale uso”¹⁰⁴. La richiesta di Roche era volta a ottenere una modifica della sezione 4.8 del RCP, dedicata agli effetti indesiderati di Avastin, cioè relativa alla messa in evidenza di rischi del prodotto in sé, ma al termine della procedura EMA approvò piuttosto una modifica della sezione 4.4, dedicata alle avvertenze e precauzioni d’uso¹⁰⁵.

102. Secondo quanto già visto, nel giugno 2011 Roche ha richiesto un’ulteriore modifica del RCP, e di nuovo segnatamente della sua sezione 4.8 dedicata agli effetti indesiderati, cui avrebbe dovuto seguire l’invio di una nuova DHCP; EMA, tuttavia, nell’agosto 2012 ha approvato una modifica nuovamente della sezione 4.4 del RCP di Avastin¹⁰⁶, rigettando la richiesta di circolazione di una comunicazione ufficiale (*supra*, §69). Infine, sempre EMA ha adottato un’avvertenza di categoria relativa agli effetti sistemici di tutti i farmaci anti-VEGF (*supra*, §71), da cui è conseguita una modifica del RCP sia di Avastin che di Lucentis.

Concertazione in merito alla “differenziazione” di Avastin per profili di sicurezza

103. A fronte di tali circostanze, risultano agli atti numerosi e rilevanti documenti che consentono d’inquadrare le attività delle imprese parti in un vasto scenario collusivo, finalizzato a differenziare artificialmente Avastin e Lucentis attraverso l’enfaticizzazione dei rischi derivanti dall’uso intravitreale del primo farmaco e il corrispondente richiamo a un’asserita maggior sicurezza del secondo, sfruttando in tal senso anche la circostanza che solo Lucentis disponeva di apposita AIC per usi

¹⁰³ Cfr. doc. 327, p. 3. V. pure doc. 342, pp. 5 ss.

¹⁰⁴ Cfr. doc. 327, p. 3.

¹⁰⁵ Cfr. doc. 342, p. 6-7.

¹⁰⁶ Nella sua forma attualmente vigente, a seguito delle ultime modifiche apportate da EMA, il RCP di Avastin riporta alla sezione 4.4 quanto segue: “Uso intravitreale. Avastin non è formulato per l’uso intravitreale. Patologie dell’occhio. In seguito all’uso intravitreale non approvato di Avastin, composto da flaconcini approvati per somministrazione endovenosa in pazienti oncologici, sono state segnalate gravi reazioni avverse oculari sia individuali che in gruppi di pazienti [...]” (http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf).

oftalmici in quanto per Avastin non erano invece mai state richieste registrazioni corrispondenti da parte del suo MAH.

104. La reciproca volontà di concordare una simile “differenziazione” tra prodotti facendo leva sull’ottenimento di apposite variazioni del RCP di Avastin emerge nella maniera più lampante in una mail datata 3 maggio 2012, inviata dall’a.d. di Roche Italia ad alcuni dei suoi massimi dirigenti e all’a.d. di Novartis Farma, dove si legge quanto segue: “*Per favore, a che punto siamo con le attività di “differenziazione” dei 2 prodotti? La modifica in scheda tecnica [RCP]? A maggio avremmo dovuto avere qualche intervento regolatorio, corretto?*”¹⁰⁷.

105. La mail, peraltro, risulta essere stata provocata da un messaggio dell’a.d. di Novartis Farma che segnalava all’a.d. di Roche Italia la notizia di una conferenza stampa appena tenuta dall’a.d. della capogruppo Roche, riportata a livello internazionale dalla stampa generalista con il titolo: “*il CEO di Roche dice che Lucentis è il miglior farmaco per la cura della vista, non Avastin*”. Il messaggio si conclude quindi con la speranza che la notizia riceva ampia copertura mediatica “*anche in Italia*”¹⁰⁸.

106. Il piano di “differenziazione” perseguito dalle imprese Parti si è concretizzato in una serie di attività poste in essere dai gruppi Roche e Novartis per evidenziare in maniera artificiosa profili di specifica pericolosità dell’uso intravitale di Avastin, pur nel dubbio della significatività dei dati a tal fine impiegati. In una mail indirizzata già nel marzo 2012 dal responsabile della farmacovigilanza di Roche Italia (*Drug Safety Manager*) al suo a.d., in risposta a una richiesta di quest’ultimo sull’eventuale esistenza/consistenza di eventi avversi riconducibili all’uso *off-label* dell’Avastin, si legge infatti: “*sono andato a guardare come è la situazione nel database di AIFA, ci sono 13 segnalazioni delle quali 4 sono casi di letteratura inseriti da noi come previsto dalla normativa vigente. Le altre 9 segnalazioni provengono dalle regioni del nord dove storicamente si segnala di più*”¹⁰⁹.

¹⁰⁷ Doc. 32, mail del 3 maggio 2012 (virgolette nell’originale).

¹⁰⁸ Doc. 32, mail del 3 maggio 2012, nella parte in cui l’a.d. di Novartis Farma allega un articolo pubblicato sul *Wall Street Journal* (versione *on-line*) in pari data (“*Roche CEO says Lucentis is best eye disease drug, not Avastin*”) con il messaggio di accompagnamento: “*Dear [...], see below, hope this will also have press coverage in Italy*”. Secondo quanto riportato dall’articolo, nel corso del suo intervento l’a.d. di Roche ha tra l’altro dichiarato: “*if my wife were to have eye [problems] I would treat her with Lucentis [...] the U.S. government study shows that Lucentis is a better drug than Avastin for treating eye disease. He also said that only Lucentis has been approved for eye treatment, not Avastin*”.

¹⁰⁹ Doc. 24, mail del 9 marzo 2012.

107. Il giorno successivo lo stesso soggetto riprende il discorso: “Dire se 20 casi siano pochi o tanti è difficile perché il problema è che non conosciamo la popolazione esposta, quindi non abbiamo il dato di incidenza. Difficile quindi calcolare il rapporto beneficio/rischio ma nonostante questo un approccio proattivo nei confronti delle Autorità c’è già stato da parte di Roche quando abbiamo distribuito una [DHCP] due anni fa circa avvisando gli oculisti italiani dei pericoli associati all’utilizzo di bevacizumab nella [AMD]. Da quello che mi risulta il nostro ufficio regolatorio sta discutendo una seconda nota informativa da distribuire sull’argomento, molto simile a quella di due anni fa”¹¹⁰.

108. All’interno di Roche la consapevolezza dell’efficacia e sicurezza degli impieghi oftalmologici di Avastin appare per altro verso piena. In un documento circolato tra la dirigenza di Roche Italia, ad esempio, l’uso di Avastin e Lucentis per la cura di patologie della vista vengono messi sullo stesso piano, facendo presente che un conoscente “ha una sua parente che dovrebbe sottoporsi al trattamento con Avastin/Lucentis per la [AMD] e [...] chiedeva chi dei nostri medici poteva fornirgli delle informazioni. So che per quello che ci riguarda è un fuori indicazione e non siamo autorizzati a fornire info ma qui stiamo parlando di un consiglio ad un collega”¹¹¹. Significativa, al proposito, è altresì la circostanza che la stessa Roche Italia, pur dichiarando di non disporre di dati complessivi sugli usi *off-label* oftalmici di Avastin in Italia, abbia ammesso di aver effettuato ancora nel 2013 vendite dirette del farmaco – ancorché per quantità limitate – a cliniche private specializzate nelle cure della vista, dunque nella piena consapevolezza della destinazione di tale prodotto a impieghi oftalmici fuori registrazione¹¹².

109. Risulta altresì agli atti che l’EMA abbia avviato nell’ottobre 2012 un procedimento per asserite gravi omissioni di farmacovigilanza da parte del gruppo Roche rispetto a un ampio numero di prodotti, tra cui l’Avastin nei suoi impieghi (non *off-label* in ambito oftalmologico, bensì propriamente) *on-label*¹¹³. Salva la

¹¹⁰ Doc. 24, mail del 10 marzo 2012.

¹¹¹ Doc. 116, mail del 15 novembre 2010.

¹¹² Doc. 430, risposta di Roche Italia a richiesta di informazioni, p. 2.

¹¹³ Cfr. EMA, comunicato stampa EMA/666493/2012 del 23 ottobre 2012, *European Medicines Agency starts infringement procedure to investigate Roche’s alleged non-compliance with pharmacovigilance obligations* (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/10/WC500134176.pdf). Secondo quanto rappresentato da EMA nel corso del procedimento, “the initiation of the infringement procedure follows a pharmacovigilance inspection carried out in 2012 by the United Kingdom Medicines Products regulatory Agency (MHRA), which identified serious shortcomings of Roche’s pharmacovigilance processes” (doc. 315. Da ultimo, EMA ha concluso una procedura di revisione dei RCP dei diversi farmaci di Roche interessati dalle supposte deficienze nelle attività di farmacovigilanza del gruppo, ritenendo non necessario procedere a modifiche di tali documenti: ciò lascia in ogni caso impregiudicato il decorso della sopra citata procedura d’infrazione per violazione degli obblighi di farmacovigilanza (cfr. EMA, comunicato stampa EMA/652837/2013 del 19 novembre 2013,

necessità di attendere le conclusioni del procedimento EMA, risulterebbe dunque che, mentre le società del gruppo Roche concentravano gli sforzi nel segnalare eventi avversi relativi a un impiego non registrato di Avastin, avrebbero omesso di assolvere i propri obblighi di farmacovigilanza sull'uso registrato di questo e altri farmaci.

110. Numerose sono inoltre le evidenze agli atti circa la sostanziale strumentalizzazione operata all'interno del gruppo Novartis dei profili di sicurezza del prodotto commercializzato da Roche, Avastin. La capogruppo Novartis infatti, lungi dal concentrarsi sull'esclusiva promozione del proprio farmaco Lucentis – come sarebbe stato lecito attendersi, e del resto consigliato dal suo stesso ufficio legale interno (v. *supra*, §97) – ha approntato una complessa serie di attività volte a sviluppare e diffondere il più ampiamente possibile una percezione di maggior pericolosità di Avastin, a tale scopo spingendosi addirittura a predisporre apposite pubblicazioni scientifiche e piani di comunicazione mirati.

111. Esemplare in tal senso è un documento dell'inizio del 2013 dove si mostra l'intento di difendere le vendite di Lucentis – con particolare riferimento a Francia e Italia – “*generando e comunicando preoccupazioni per la sicurezza di Avastin*”¹¹⁴. Tutto ciò si mostra in linea con un piano incentrato sul “*continuare a spingere messaggi sui rischi per la sicurezza di Avastin*” che, per le filiali nazionali, viene specificato nel senso di una “*comunicazione efficace dei rischi per la sicurezza di Avastin emergenti e delle questioni metodologiche degli studi comparativi attraverso comunicazione interna (materiali MA/MSL, FAQs, SciOps training support) ed esterna: convegni, finanziamento di pubblicazioni di revisioni degli studi comparativi, articoli sul ranibizumab come tx in pazienti con co-morbidità*”¹¹⁵.

European Medicines Agency finalises review of medicines concerned by Roche pharmacovigilance inspection. No new safety concerns identified; no new recommendations on use of these medicines, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/11/WC500154739.pdf).

¹¹⁴ “The continued success of Lucentis in wet AMD, coupled with the availability of a perceived low-cost alternative (avastin) has amplified pressure from payers facing increased budget constraints due to healthcare cost containment measures. With well-managed communications to key stakeholders, there has been relatively limited impact to date with respect to patient share erosion in key markets (Avastin -15%). However the challenge from unlicensed intravitreal Avastin remains and is likely to be exacerbated by further H2H [Head to Head, cioè studi comparativi] data release in 2013/2014. Recent additional measures to give greater endorsement for intravitreal Avastin use particularly in France and Italy as well as class labeling for Avastin/aflibercept/Lucentis in Europe has reinforced the political dimension of the debate. In order to address these challenges, further reinforcement of the Lucentis value proposition to all stakeholders is critical. This will be achieved through close collaboration with CPO teams in generating and communicating Avastin safety concerns [...]” (doc. 163, p. 5).

¹¹⁵ “Reinforce Lucentis as standard care in wet AMD and continue driving messages of Avastin safety risks. Expand geographic presence through commitment to Region/CPO scientific activities”, il cui primo punto è “Effective communication of emerging Avastin safety risks and methodological issues of H2H trials through internal (MA/MSL materials, FAQs, SciOps training support) and external communication: symposia, funding of H2H trials review publications, review articles on RBZ as preferred tx in patients with co-morbidities (safety differentiation using H2H data, PK, Fc)” (doc. 163, p. 6).

112. Nel medesimo documento, quindi, la casa madre Novartis provvede a dettagliare il compito delle filiali nazionali nel senso di “*produrre e diffondere proattivamente e in tempo utile materiale aggiornato su rapporti relativi a eventi avversi di Avastin per usi fuori licenza*”¹¹⁶. In maniera simile rileva pure un altro studio interno di Novartis, risalente all’inizio del 2013 e in cui, una volta individuati una serie di Stati UE (tra cui l’Italia) quali “*pericolo maggiore*” per l’esistenza di usi *off-label* di Avastin, si parla di “*fare leva sui dati di sicurezza e le dichiarazioni dei regolatori contro l’uso intraoculare fuori licenza di bevacizumab per l’AMD al fine di evitare l’erosione off-label*”¹¹⁷.

113. L’uso *off-label* di Avastin preoccupa Novartis anche nell’ambito di quelle terapie oftalmiche – diverse dal trattamento dell’AMD – che nei piani del gruppo costituiscono gli ulteriori, crescenti sbocchi commerciali di Lucentis. Al riguardo, rileva ad esempio l’attenzione alla DME, evidenziata nel precitato documento dall’indicazione tra gli obiettivi strategici del prossimo futuro di un necessario “*lavoro con gruppi di pazienti diabetici per aumentare le preoccupazioni espresse sui rischi per la sicurezza derivanti dall’uso di terapie per la DME senza licenza*”. Poco oltre si mostra quindi apprensione circa un’eventuale autorizzazione all’interno dell’UE di usi *off-label* di Avastin che sia motivata da ragioni di risparmio economico, citando espressamente il “*caso Italia*”¹¹⁸. In un precedente studio di mercato commissionato da Novartis in prospettiva del lancio di Lucentis per la cura della RVO, inoltre, si legge che “*la sicurezza superiore di Lucentis è un differenziatore chiave (se supportabile nel [Target Product Profile]) vs. Avastin*”, suggerendo di far leva in tal senso sul fatto che “*dati vs. terapia laser e mancanza di dati/percezioni relative alla sicurezza di Avastin differenziano Lucentis*”¹¹⁹.

114. Significativamente, le attività di condizionamento informativo si fanno più sostenute proprio quando la pubblicazione dei risultati di studi comparativi indipendenti (*supra*, §§73 ss.) ha fatto venir meno la mancanza di dati e percezioni

¹¹⁶ “Proactive and timely production and dissemination of up to date material on Avastin AE reports to counter unlicensed Avastin use” (doc. 163, p. 6).

¹¹⁷ Il documento, intitolato “Lucentis defense against promotion of off-label use by payers”, riporta tra i “2013 strategic imperatives and objectives” (1) “Leverage safety data and regulator’s statements against unlicensed intraocular use of bevacizumab for wet AMD to avoid off-label erosion” (doc. 166, p. 2).

¹¹⁸ “work with diabetes patient groups to increase voiced concerns about safety risks of unlicensed therapies for DME” (doc. 166, p. 2). Alla pagina successiva, tra le “priority issues” di una scheda intitolata “\$ impact of Lucentis Public Affairs workstreams”, si legge: “EU allows off-label on cost grounds (Italy case)” (doc. 166, p. 3. La cartina europea con indicazione di paesi segnalati quali “major threat” nell’ambito di “Business threat from unlicensed use of Avastin” è riportata a p. 6).

¹¹⁹ “Lucentis’s superior safety is a key differentiator (if it can be supported in the TPP) vs. Avastin [...] Data versus laser and lack of data/perceptions around safety of Avastin differentiates Lucentis [...]” (doc. 355, all. 4.4, pp. 26-33). Con riferimento al TPP, ovvero “Target Product Profile”, si tratta di una nozione in uso in ambito farmaceutico per lo sviluppo del prodotto, volta a studiare come il nuovo prodotto possa differenziarsi dai possibili concorrenti e a dirigere la redazione del *labelling* del prodotto per sostenerne le applicazioni.

condivise in merito a efficacia e sicurezza degli usi *off-label* di Avastin: come si vedrà meglio qui di seguito, infatti, dal momento che Roche non aveva provveduto a svolgere ricerche in proposito (o quantomeno a renderle pubbliche), è stato solo con gli studi CATT e IVAN che sono divenuti disponibili dati comparativi tali da rendere i medici più confidenti nell'uso di Avastin in ambito oftalmico.

115. Al fine di difendersi da tale eventualità, tra le priorità di Novartis (aggiornate al marzo 2012) viene dunque espressamente richiamato il raggiungimento di “*un numero maggiore di pubblicazioni che sollevino storie di preoccupazioni di sicurezza*”, in stretto collegamento con l'ulteriore obiettivo di “*sviluppare un piano di comunicazione per la nuova ondata di studi comparativi (IVAN, CATT2 ecc.) basato su quanto appreso dal lancio del CATT1*”¹²⁰. Già in un documento del novembre 2010, peraltro, risulta come all'interno di Novartis si considerasse “*obiettivo chiave: aumentare l'incertezza intorno alla sicurezza di Avastin*” nell'ambito di una dettagliata “*strategia difensiva*” rispetto all'attesa pubblicazione dei risultati degli studi comparativi indipendenti¹²¹.

116. Ai vertici di Novartis si considera poi un notevole successo l'aver sminuito le evidenze relative alla sostanziale equivalenza dei due farmaci per usi oftalmici, equivalenza espressa per la prima volta in maniera “ufficiale” con la pubblicazione dei risultati dello studio comparativo CATT a un anno. In un documento del settembre 2012 – elaborato dall'a.d. di Novartis Farma e discusso nell'ambito di una riunione ai vertici della capogruppo appositamente dedicata alla considerazione della “*sfida degli usi intravitreali off-label di Avastin*” – si legge al proposito che la strategia rimane concentrata su una “*enfaticizzazione della sicurezza di Lucentis vs. Avastin*”, mentre rispetto agli studi comparativi “*il rilascio dei dati a un anno dello studio CATT è stato un momento fondamentale che è stato reso un “non evento”*”¹²².

117. La soddisfazione che traspare da tali affermazioni è da porre in correlazione alle preoccupazioni espresse in precedenza circa la possibilità che la realizzazione di

¹²⁰ “*Key Work stream focus - Evidence - [...] Achieve higher number of publications raising “safety concern story” around Avastin. Need to invest on Medical resources at the RE - Develop a communication plan for the wave 2 H2H data (IVAN, CATT2 etc), based on the learnings of the CATT1 roll-out [...]*” (doc. 179, p. 4).

¹²¹ “*Key Objective: increase uncertainty around Avastin safety*” (doc. 138, Cd-18, p. 10). Nel documento, dal titolo “*Lucentis H2H Defense Strategy & DME LR-12*”, si rinvencono inoltre piani dettagliati di rilascio di studi clinici, organizzazione di conferenze, attività con pazienti e incontri con medici quali componenti di “*strong communication plan to emphasize the safety focus on patients in wAMD and upcoming new indications*” (doc. 138, Cd-18, pp. 28, 29, 37, 50).

¹²² “*PLM 2012. September 4-7 Montreux, Switzerland. Leading Transformation. Addressing the challenge of unlicensed intravitreal Avastin*”; “*Avastin defense strategy focuses on advocacy, pricing flexibility and emphasizing safety of Lucentis vs. Avastin*”; “*CATT 1-yr. Data release was a pivotal moment which was rendered a “non-event”*” (doc. 184, pp. 9-7).

studi comparativi indipendenti potesse compromettere la posizione di mercato di Lucentis, in quanto “*i test comparativi [...] daranno ai medici maggior confidenza in Avastin*”¹²³. Già in un precedente studio di mercato commissionato da Novartis, datato settembre 2011, si legge peraltro che “*c’è un alto livello di accordo sul fatto che i test CATT sono critici per le decisioni di cura della AMD e che gli stessi forniscono evidenza di un’efficacia comparabile*”, con l’aggiunta che “*dopo i CATT i medici intendono aumentare l’uso di Avastin*”¹²⁴.

118. Dagli atti istruttori emerge nettamente come anche all’interno del gruppo Roche sia esistita la preoccupazione di minimizzare l’impatto degli studi comparativi CATT e IVAN. Molto chiaro in tal senso è un documento del maggio 2012 (inviato dal *Senior International Communications Manager-Avastin*), in cui vengono fornite le linee guida (anche in forma di *Questions & Answers*, “Q&A”) per le risposte da rendere alla stampa in proposito, raccomandando di “*non comunicare proattivamente risultati da CATT o IVAN*”¹²⁵. Tale avvertenza è in linea con quanto già avvenuto l’anno precedente in occasione della pubblicazione dei risultati a un anno del CATT, quando una comunicazione simile era circolata all’interno del gruppo¹²⁶.

119. Per quanto attiene la comunicazione (sia scientifica che più in generale pubblica, rivolta tanto a soggetti istituzionali che a organi di stampa generalista) della “differenziazione” di Avastin, evidente risulta l’interessamento all’invio di una DHCP per informare i medici non solo da parte di Roche – ciò che sarebbe congruo in quanto MAH di Avastin – ma anche di Novartis, d’intesa con la controparte. Esempio in tal senso risulta una mail interna del capo dei servizi legali di Roche Italia (*Director Legal, Governance and Compliance*) che sul finire dell’aprile 2012, nel segnalare un articolo relativo a un’azione legale di Novartis volta a impedire al SSN inglese l’uso *off-label* di Avastin, chiede al suo a.d. di coordinarsi “*per un incontro con il vertice di Novartis su questo aspetto (il collega di Novartis me l’ha ricordato recentemente)*”¹²⁷. Dalla risposta resa dall’a.d. di Roche Italia si ricava la conferma sia dell’esistenza di un calendario d’incontri con l’a.d. di Novartis Farma che della strategia volta ad arginare/impedire l’uso *off label* di Avastin proprio facendo leva

¹²³ “H2H trials will [...] and give physicians more confidence in Avastin” (doc. 355, all. 4.4, p. 33).

¹²⁴ “There is high level of agreement that the CATT trials are critical for wAMD treatment decisions and that they provide evidence of comparable efficacy. [...] Post CATT, physicians intend to increase Avastin use.” (doc. 355, all. 4.10, p. 27. Il documento s’intitola “Lucentis wAMD, DME, RVO ATU Tracking Study. Italian Presentation”).

¹²⁵ “Please do not proactively communicate results from CATT or IVAN” (doc. 63, mail del 15 maggio 2012).

¹²⁶ Cfr. doc. 127, mail del 29 aprile 2011, al fondo della quale si raccomanda che “the CAT trial data should not be discussed proactively” (enfasi nell’originale).

¹²⁷ Cfr. doc. 30, mail del 25 aprile 2012.

sulla modifica del RCP: “sì, ma avevo avuto un segnale dalla [Registration Manager di Roche Italia] che a maggio avrebbero rivisto la scheda tecnica [RCP]. Ne parliamo comunque”¹²⁸.

120. Dallo scambio di mail interno a Roche Italia emerge altresì una serie di contatti già intercorsi con i vertici di Novartis Farma a proposito dell’impatto delle vendite di Avastin su quelle di Lucentis in Italia. Nello specifico, rileva una vasta corrispondenza intercorsa tra Novartis Farma e Roche Italia, di cui si ha traccia perlomeno a partire da una mail del marzo 2012 intitolata “uso di Avastin per indicazioni oftalmiche”¹²⁹, dove l’a.d. di Novartis Farma scrive all’a.d. di Roche Italia per comunicargli: “Caro [...], così come discusso brevemente durante la Giunta, abbiamo appena portato a termine una ricerca di mercato relativa all’uso di farmaci per alcune specifiche indicazioni della retina. Vedi in allegato una scheda che ne riassume i risultati per tua informazione e considerazione”¹³⁰. Al proposito, va ricordato come studi interni di Novartis Farma riportino quote di mercato (in termini di pazienti) corrispondenti rispettivamente al 43% per Lucentis e al 41% per Avastin rispetto al trattamento della AMD in Italia, quote significativamente distanti da quelle riscontrabili nel resto degli Stati UE, dove Lucentis detiene posizioni di mercato ben più preminenti¹³¹.

121. L’a.d. di Roche Italia mostra preoccupazione per i dati di mercato che gli vengono trasmessi dall’a.d. di Novartis Farma, e risponde: “Ciao [...], sono più che sorpreso nel leggere questi dati. Per favore puoi darmi qualche dettaglio in più? È una situazione a livello nazionale o si riferisce a qualche regione? Questi dati si riferiscono a indicazioni specifiche o a indicazioni ampie di etichetta[?][...] Sai di questa situazione in altri paesi d’Europa? Se tu potessi darmi più dettagli a proposito di regioni, potrei controllare con il mio dipartimento di farmacovigilanza se abbiamo ricevuto qualche evento avverso relativo a questo utilizzo improprio. Ogni suggerimento sarà benvenuto”¹³². L’a.d. di Novartis Farma riscrive a sua volta: “Caro

¹²⁸ Cfr. doc. 30, mail del 25 aprile 2012.

¹²⁹ “Use of Avastin in Ophthalmological indications”.

¹³⁰ “Dear [...], as briefly discussed during the Giunta, we just finalized a market research survey regarding the use of drugs in some specific retinal indications. See attached one slide summarizing the results for your information and consideration” (doc. 24, mail dell’8 marzo 2012). Il riferimento alla discussione in “Giunta” effettuato dall’a.d. di Novartis Farma va ricollegato a un incontro avvenuto con l’a.d. di Roche Italia nell’ambito di Farmindustria e più in particolare del Gruppo Europeo Farmindustria (“GEF”), riunente i rappresentanti di 39 aziende farmaceutiche a capitale europeo operanti nel mercato italiano e attualmente presieduto proprio dall’a.d. di Roche Italia.

¹³¹ Cfr. doc. 141.

¹³² “Hi [...], I am more than surprise to read these data. Could you please give me more details about it? Is it a situation at national level or it refers to some regions? Are these data referring to specific indications or broad label indications. [...] Are you aware of such situation in other European countries? If you can give me more details about Regions, I would check with my

[...], capisco la tua sorpresa e suggerisco di avere un incontro insieme a un rappresentante del dipartimento legale, di quello medico e al nostro Capo Vendite per rispondere alle tue domande. Se sei d'accordo, [il Business Planning & Analysis Head di Novartis Farma] farà da tramite con il tuo ufficio per fissare il tempo migliore per l'incontro"¹³³.

122. Seguono quindi altri contatti per combinare l'incontro¹³⁴ che si chiudono con una mail dell'a.d. di Roche Italia, il quale nella prima metà di marzo 2012 scrive al suo corrispondente di Novartis anche per confermare la centralità delle modifiche al RCP di Avastin e il conseguente invio di una comunicazione di avvertenza ai professionisti medici nella strategia congiunta delle imprese: “Caro [...], ho controllato con i miei colleghi e compreso che l'opinione per la variazione II/44 sugli effetti dell'Avastin in indicazioni intravitreali è prevista entro maggio 2012. Solo allora troveremo i cambi nel RCP e avremo più informazioni sulla [DHCP]. Dal momento che per quel che mi riguarda la situazione è ora ben chiara e indirizzata, suggerisco che possiamo discutere personalmente alla prima occasione, per esempio il prossimo incontro in Farminindustria”¹³⁵.

123. Roche aveva in effetti predisposto un cronoprogramma delle attività attese per la modifica del RCP e la circolazione di una DHCP, la cui tempistica è stata più volte modificata – con un primo spostamento degli esiti attesi al 29 febbraio 2012¹³⁶, quindi al maggio 2012 – a fronte delle crescenti richieste di chiarimenti da parte del CHMP e delle perplessità emerse all'interno dello stesso comitato rispetto all'invio della DHCP. Al proposito, si legge in una mail interna di Roche Italia nel maggio 2012: “Basilea [leggi Roche] ha ricevuto dal CHMP una richiesta di effettuare una oral explanation sull'uso intravitreale off-label (ITV) of Avastin; l'outcome di questa oral explanation determinerà una “final opinion” prevista per il 24 maggio in occasione del prossimo CHMP, in base alla quale ci si aspetta l'approvazione della richiesta di variazione II/44 sull'uso ITV; conseguentemente si potrà aggiornare l'RCP con un extra wording rafforzativo del fatto che

Pharmaco vigilance dept. if we have received any adverse event related this misuse. Any suggestion will be welcomed” (doc. 24, mail dell'8 marzo 2012).

¹³³ “Dear [...], I understand your surprise and I suggest that we have a meeting together with a representative from legal, medical and our Franchise Head to answer your questions. If you agree, [...] will liaise with your office to set up the best time for such a meeting” (doc. 24, mail del 9 marzo 2012).

¹³⁴ L'a.d. di Roche Italia, in particolare, propone di organizzare una teleconferenza alla quale per la propria società avrebbero partecipato anche i responsabili dei servizi legali, medici e della sicurezza farmaceutica, mentre l'a.d. di Novartis Farma insiste per un incontro diretto: cfr. doc. 24, mail del 9 marzo 2012.

¹³⁵ “Dear [...], I have checked with my colleagues and understand that the opinion for the variation II/44 about Avastin effects in ITV indications is due in May 2012. Only then, we'll find out the changes in RCP and get more information about the DDL. As to me the situation is now well defined and on track, I suggest that we can discuss personally on at the first occasion, i.e. next meeting in Farminindustria” (doc.117bis, mail del 13 marzo 2012).

¹³⁶ Cfr. doc. 24, mail del 7 febbraio 2012 inviata da un dirigente della casa madre (*Associate International Regulatory Manager*) a vari indirizzi di Roche e a uno di Genentech (*Associate Director Regulatory Affairs*).

Avastin NON può essere utilizzato off label per uso intravitreale; [...] successivamente all'approvazione di tale variazione dovrà essere distribuita una DHCP a tutti i medici per renderli bene informati di tale decisione e ben edotti sul corretto utilizzo di Avastin solo nelle indicazioni registrate ma non per uso non autorizzato per via intravitreale”¹³⁷.

124. A fronte di tali attività interne e proprie di Roche, risulta agli atti che Novartis abbia avuto un’informativa costante e approfondita di come il gruppo Roche operasse in sede EMA per ottenere una modifica della scheda tecnica di Avastin. In una presentazione relativa a un incontro di un gruppo di lavoro interno a Novartis, denominato “*Region Europe Lucentis Fast Implementation Team*” e composto da alti dirigenti della casa madre, si legge in particolare l’attesa per il febbraio 2012 del cambio di etichetta dell’Avastin (ovvero la modifica del RCP), e che tale cambio “*va diffuso proattivamente a livello locale*”, dal momento che “*se non ci sarà informazione proattiva da parte di Novartis questo sarà un non-evento... ma un’ampia campagna di comunicazione ha alti rischi di essere controproducente per Novartis... pertanto il gruppo regolatorio raccomanda una comunicazione mirata a soggetti principali (comitati consultivi, incontri faccia a faccia)*”¹³⁸.

125. Significativamente, anche da altri passaggi del medesimo documento emerge come i dirigenti di Novartis abbiano una conoscenza aggiornata e dettagliata dello stato di avanzamento della procedura avviata da Roche presso l’EMA, discutendo della DHCP relativa agli usi oftalmici di Avastin – che, si noti, ai sensi delle norme di farmacovigilanza è di esclusiva competenza del MAH di Avastin, ovvero Roche – quale culmine di una progressione di attività distinte¹³⁹.

126. Dal momento che, come già visto, il CHMP di EMA non ha ritenuto necessario l’invio di alcuna DHCP e le modifiche del RCP sono risultate diverse da quelle richieste da Roche (modifica alla sezione 4.4 anziché 4.8 del RCP), i piani già sviluppati in proposito – sia a livello delle case madri in Svizzera che delle filiali italiane – vengono necessariamente rivisti dalle imprese Parti¹⁴⁰. Ciò non di meno,

¹³⁷ Cfr. doc. 32, mail del 4 maggio 2012.

¹³⁸ “*EMA safety label change Avastin to be roll-out pro-actively locally [...] New label change expected in February 2012 [...] Recommendation for roll out. If no proactive information from Novartis this will be a non event... but a large communication campaign has a high risk to be counter productive for Novartis... So regulatory workstream team recommend a targeted communication to key stakeholders – Advisory board – face to face meetings*” (doc. 179, p. 21-23-24).

¹³⁹ Doc. 179.

¹⁴⁰ Chiarificatrice in tal senso è una mail circolata tra la dirigenza di Roche Italia, dove si legge che “*lo scorso luglio il CHMP ha espresso parere positivo sulla modifica stampati di Avastin riguardante l’aggiornamento del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e del Foglio Illustrativo relativamente all’uso intravitreale non approvato. Il CHMP non ha ritenuto necessario l’invio di alcuna DHCP*” (doc. 59, mail del 1 agosto 2012).

Roche Italia tenta lo stesso di ottenere dalla casa madre l'autorizzazione a far circolare una DHCP in Italia, richiamando in tal senso motivazioni prettamente economiche. Al proposito, rilevano alcuni scambi di mail occorsi nel settembre 2012 all'interno di Roche Italia e con la casa madre, dove si legge: *“riguardo la variazione Avastin II/44 (uso intravitreale off-label), vorremmo chiederti se sia possibile procedere con l'invio di una DHCP solo in Italia”*¹⁴¹; *“facendo perno sulla legge 648 e sulle ragioni economiche che spingono gli oftalmologi a prescrivere Avastin forse riusciamo a convincere Basilea [all'invio della DHCP]”*¹⁴².

127. La posizione della casa madre Roche da Basilea sull'invio di una DHCP rimane però negativa, a causa della decisione in tal senso insormontabile assunta dal CHMP. Ciò induce la dirigenza di Roche Italia a ipotizzare una diversa soluzione, ovvero *“inviare l'RCP ai medici, in forma di info scientifica (Deposito AIFA), e non di DHCP letter”*¹⁴³. Di tale soluzione viene quindi informata Novartis Farma, con la quale Roche Italia si mantiene in costante contatto, come mostrano una serie di mail del direttore medico e dell'a.d. di quest'ultima: *“Procedo a comunicare ai colleghi di Novartis la nostra posizione”*¹⁴⁴; *“Sì, informiamo Novartis e poi decidiamo come procedere”*¹⁴⁵.

128. Novartis Farma, dal canto suo, propende per una strategia addirittura più incisiva nella comunicazione agli operatori medico-sanitari, come si legge in un'altra mail del direttore medico di Roche Italia scritta a valle di un confronto con la controparte: *“Novartis ci richiede una comunicazione proattiva che sottolinei aspetti etici e rischi professionali degli oftalmologi che utilizzano il farmaco off-label, non la consegna del RCP, qualsiasi sia il canale di trasmissione. Io condivido in linea di principio la richiesta di Novartis”*¹⁴⁶. Subito dopo l'a.d. di Roche Italia scrive al resto della dirigenza della società: *“mi sta cercando il [General Manager] di Novartis, alla fine cosa suggerite di fare?”*¹⁴⁷. Il direttore medico gli risponde immediatamente: *“ho parlato con [il Medical Director di Novartis Farma] e le ho spiegato che non possiamo fare DHCP letter senza informare CHMP e AIFA. L'invio di RCP passa comunque attraverso AIFA e, non essendo un target di nostro riferimento, ha efficacia pari a zero”*¹⁴⁸.

¹⁴¹ *“With reference to Avastin variation II/44 (off-label intravitreal use), we would like to ask you if it is possible to go ahead with the dispatch of a DHCP letter in Italy only. [...]”* (doc. 40, mail del 14 settembre 2012).

¹⁴² Doc. 46, mail del 17 settembre 2012.

¹⁴³ Doc. 40, mail del 19 settembre 2012.

¹⁴⁴ Doc. 39, mail del 19 settembre 2012.

¹⁴⁵ Doc. 39, mail del 19 settembre 2012.

¹⁴⁶ Doc. 40, mail del 19 settembre 2012.

¹⁴⁷ Doc. 40, mail del 19 settembre 2012.

¹⁴⁸ Doc. 40, mail del 19 settembre 2012.

129. Dalla documentazione agli atti emerge con chiarezza come la concertazione tra le imprese Parti si collochi nel contesto di un’ampia rete di rapporti esistenti tra i livelli apicali di Roche Italia e Novartis Farma, posta in essere per discutere e coordinare anche le condotte da mantenere rispetto alle reazioni provenienti da più parti circa la sproporzione dei costi delle terapie oftalmiche a base di Avastin e Lucentis. Le filiali italiane fanno in tal senso costante e diretto riferimento alle case madri Roche e Novartis.

130. Al proposito, rileva in primo luogo uno scambio di mail del settembre 2013 tra gli a.d. di Roche Italia e Novartis Farma, determinato dall’approvazione – subito dopo la modifica del RCP di Avastin da parte dell’EMA – di un decreto legge avente tra le sue previsioni anche una sorta di “liberalizzazione” degli usi *off-label* dei farmaci in funzione del contenimento della spesa farmaceutica (d.l. 13 settembre 2012, n. 158, c.d. decreto Balduzzi)¹⁴⁹. Tale innovazione viene percepita con grande preoccupazione dall’industria farmaceutica, come dimostra un comunicato stampa particolarmente critico adottato al riguardo dal GEF di Farindustria, comunicato sottoposto in via preliminare dall’a.d. di Roche Italia a vari soggetti di primissimo profilo, tra cui l’a.d. di Novartis Farma. Per quest’ultimo soggetto, peraltro, l’a.d. di Roche Italia aggiunge un commento apposito: “oggi abbiamo avuto un comitato straordinario [del GEF] per definire le priorità. Chiaramente il punto relativo alla 648 è contro Lucentis/Avastin. Ti terrò informato”¹⁵⁰.

131. Il documento mostra come tra i due corrispondenti venga mantenuto un costante livello di attenzione rispetto alla questione Avastin/Lucentis, con conseguenti contatti finalizzati a coordinare le reazioni alla proposta normativa. Risultano agli atti, inoltre, diverse mail tra gli a.d., i cui contenuti si sono sviluppati a valle di alcune riflessioni scambiate all’interno della dirigenza di Roche Italia e condivise con la casa madre a Basilea. Significativamente, quest’ultima raccomanda alla propria controllata di “*riferire ogni specifica questione su Lucentis in Italia (prezzo ecc.) a Novartis*”, ribadendo tale direttiva nella Q&A allegata al documento e relativa alle strategie di reazione alla pubblicazione degli studi comparativi indipendenti, dove si

¹⁴⁹ Con riferimento a tale intervento normativo e alle sue finalità, i rappresentanti di Roche Italia ne hanno fornito una ricostruzione dettagliata in corso di audizione: “*il cd. Decreto Balduzzi (DL 158/2012) aveva sancito la possibilità che, pur se disponibile un’alternativa terapeutica nell’ambito dei farmaci autorizzati, un farmaco non autorizzato potesse essere dispensato dal SSN “unicamente nel caso in cui a giudizio della Commissione tecnico scientifica dell’AIFA, il medicinale possieda un profilo di sicurezza con riferimento all’impiego proposto non inferiore a quella del farmaco autorizzato e quest’ultimo risulti eccessivamente oneroso per il SSN”* (doc. 327, p. 8).

¹⁵⁰ “*Today we had an extraordinary CdP defining the priorities we have in place. Clearly the 648 point is against Lucentis/Avastin. I will keep you posted*” (doc. 102, mail del 3 settembre 2012).

legge che “per questioni relative all’uso di Lucentis al di fuori degli Stati Uniti contattate Novartis”¹⁵¹.

132. Con riferimento alle riflessioni interne a Roche Italia, all’inizio del settembre 2012 il capo dell’Ufficio comunicazione di Roche Italia (*Head of Communications & Public Affairs*) scrive al capo dell’Ufficio relazioni pubbliche della casa madre (*Head Roche Group Media Relations*) facendogli presente che “uno dei macro argomenti [del decreto Balduzzi] è l’ampliamento dell’uso off-label – espandendo le possibilità per medici e ospedali di usare farmaci meno costosi nonostante l’approvazione formale per la patologia e nella testa del ministro ci sono due specifici prodotti: Avastin e Lucentis. In pratica la proposta è di usare Avastin off-label per la [AMD] e non Lucentis troppo caro... [...]”¹⁵². Alla mail rispondono prontamente dalla casa madre inviando una proposta di dichiarazione, che il capo dell’Ufficio comunicazione di Roche Italia adotta e gira al suo a.d.¹⁵³.

133. A conferma della rilevanza attribuita al tema e di quanto questa sia percepita da entrambe le filiali italiane dei gruppi Roche e Novartis, sempre il capo dell’Ufficio comunicazione di Roche Italia scrive in una mail diretta ad altri dirigenti della società che “il decreto Balduzzi che liberalizza l’off label è una spada di Damocle che sdognerà l’utilizzo di Avastin in oftalmologia e sarebbe importante aggiornare Q&A – Stand by statement e strategia reattiva condivisa con Basel [cioè la casa madre Roche] e probabilmente Novartis”¹⁵⁴. La proposta di condivisione di una simile “strategia reattiva” con Novartis – dove la problematicità della situazione italiana viene discussa ai più alti livelli del gruppo¹⁵⁵ – si concretizza con rapidità, come risulta da una mail del 12 settembre 2012 indirizzata dall’a.d. di Novartis Italia all’a.d. di Roche Italia, in cui si legge: “Caro [...], a seguito della nostra discussione di oggi [...] il nostro Medical Director vi invierà la documentazione e le informazioni che necessitate. Apprezzerai molto se tu potessi chiedere anche al tuo Medical Director di mettersi in contatto con [il Medical Director di Novartis Farma], dal

¹⁵¹ “Refer any specific question on Lucentis in Italy (price etc.) to Novartis” [...] “For questions regarding Lucentis use outside the US, please contact Novartis” (doc. 37, mail del 17 settembre 2012).

¹⁵² “One of the macro arguments is to enlarge off label use – expanding the possibilities for physicians and hospitals to use the less expensive drug despite the formal approval for the pathology and in the mind of the Ministry there are two specific products: Avastin and Lucentis. In practical the proposal is to use Avastin, in off label for macular degeneration and not Lucentis too expensive...” (doc. 101, mail del 4 settembre 2012).

¹⁵³ Doc. 101, mail del 4 settembre 2012.

¹⁵⁴ Doc. 36, mail del 12 settembre 2012.

¹⁵⁵ In un documento denominato “Budget Review 2013 Novartis Pharma Italy” e predisposto per essere discusso a Basilea presso la sede della casa madre Novartis proprio nel settembre 2012, si rinviene infatti un piano, distinto per punti, volto a “escludere Avastin” dal mercato oftalmico, tra i quali spicca la “rimozione della legge 648” (doc. 143, p. 2).

*momento che lei ci ha provato varie volte senza esito. Ovviamente ci riproverà ancora, vista l'urgenza della situazione*¹⁵⁶.

134. A valle di tale messaggio, l'a.d. di Roche Italia scrive al proprio direttore medico e, nel riferirsi al suo colloquio con il capo di Novartis Farma, chiarisce che *“abbiamo parlato dei casi Avastin e Lucentis”*. Il direttore medico di Roche Italia scrive in risposta: *“Benissimo, io domani vedo [il capo dell'ufficio comunicazione di Roche Italia] anche in relazione all'aggiornamento di RCP e alla comunicazione da strutturare”*¹⁵⁷. Il giorno dopo, sempre il direttore medico di Roche Italia scrive ad alcuni dirigenti della società: *“domani mattina alle 8.30 sono in Novartis dalla [Medical Director]. Poi vi faccio sapere”*¹⁵⁸.

135. La successione d'incontri e confronti tra i vertici di Roche Italia e Novartis Farma s'intreccia a una serie di accadimenti rilevanti rispetto all'impiego di Avastin in ambito oftalmico da parte del SSN, quali (i) la presentazione in data 26 settembre 2012 di un'interrogazione parlamentare relativa alla questione della mancata registrazione dell'Avastin per uso oftalmico da parte di Roche, (ii) la già vista esclusione completa del farmaco dalla Lista 648 (*supra*, §§68 ss.) e a cui seguono forti reazioni, culminate in un'interrogazione parlamentare presentata il 17 ottobre 2012¹⁵⁹.

136. Quanto all'interrogazione parlamentare citata, la stessa viene percepita con preoccupazione dai vertici di Roche Italia, che prendono contatto con la casa madre a Basilea per predisporre una reazione ufficiale, e vengono in tal senso indirizzati fin nelle modalità di redazione di una comunicazione da indirizzare al Ministero della Salute¹⁶⁰. Al contempo, gli a.d. di Roche Italia e Novartis Farma si mantengono reciprocamente informati sull'evolversi della vicenda, scambiandosi via mail le

¹⁵⁶ *“As a follow up to our discussion of today, [...], our Medical Director will send you the documentation and information you required. I would very much appreciate if you could also ask to your Medical director to get in touch with [Medical Director], as she has tried several times without success. She will obviously try again, due to the urgency of the situation”* (doc. 98, mail del 12 settembre 2012).

¹⁵⁷ Doc. 98, mail datate 12 settembre 2012.

¹⁵⁸ Doc. 35, datato 13 settembre 2012.

¹⁵⁹ La mozione, firmata da dodici senatori, richiedeva espressamente un intervento del Governo *“[...] con particolare riguardo alle richiamate problematiche connesse alla maculopatia e all'irripetibile storia dei due relativi farmaci, uno off label e l'altro on label, verificando inoltre per quali ragioni due farmaci sostanzialmente uguali e costituiti dalla stessa molecola abbiano costi così esageratamente diversi”* (http://parlamento.openpolis.it/atto/documento/id/91147/sf_highlight/avastin).

¹⁶⁰ Cfr. doc. 91, mail del 27 settembre 2012, dove l'a.d. di Roche Italia segnala in particolare al suo referente (*Commercial Director Western Europe* di Roche) come nell'interrogazione si paventava un danno per il SSN stimato in almeno 200 milioni di euro.

notizie sulle attività della SOI volte a contestare l'esclusione dalla Lista 648 di Avastin¹⁶¹.

137. Nella concitazione creata dal nuovo fronte parlamentare, il 23 ottobre 2012 l'a.d. di Novartis Farma gira a quello di Roche Italia un lancio di agenzia su una conferenza stampa tenuta in Francia dagli a.d. di Roche e della filiale francese del gruppo sulla mancata sicurezza dell'Avastin usato in ambito oftalmico¹⁶². Il documento appena citato è significativo in quanto rende conto anche di quella che pare essere una sorta di prassi operativa interna al gruppo Roche nella gestione della vicenda Avastin-Lucentis, con interventi dell'a.d. della capogruppo ad alta rilevanza mediatica (in tal senso vedi già *supra*, §105): interventi che vengono prontamente rilanciati da Novartis.

138. Il capo di Roche Italia risponde al messaggio ricevuto nella stessa giornata, inoltrando in copia il messaggio ad altri quattro dirigenti di Novartis Farma e a tre suoi alti collaboratori¹⁶³. Con l'occasione, da un lato sottolinea il rischio che le soluzioni tentate in Italia di contenimento della spesa farmaceutica (tra cui, come già visto, quelle del decreto Balduzzi appositamente dedicate al caso Avastin) possano venir replicate in Francia, dall'altro dà conto di una linea diretta mantenuta con l'a.d. della propria capogruppo per la gestione della questione: *“Grazie [...], niente di nuovo anche da parte [dell'a.d. di Roche]. Il tema è piuttosto contagioso nei paesi affetti da carenza di risorse economiche. Credo fermamente che dobbiamo essere coerenti nel nostro dialogo con le autorità. Oltretutto [...] la Francia sta contrastando il deficit con idee simili a quelle che fronteggiamo in Italia: tagli dei prezzi, prescrizione di farmaci generici (all'interno di un sistema di prezzi di riferimento) e una “raccomandazione di uso temporaneo” [...]. Ti tengo informato”*¹⁶⁴.

139. Pochi giorni dopo è di nuovo l'a.d. di Novartis Farma a scrivere all'a.d. di Roche Italia per girargli il testo di una comunicazione ufficiale della SOI a sostegno dell'uso oftalmico di Avastin, aggiungendo il commento: *“Le informazioni contenute in*

¹⁶¹ Cfr. doc. 26, mail del 19 ottobre 2012.

¹⁶² Doc. 88, mail del 23 ottobre 2012.

¹⁶³ Si tratta, sul versante di Novartis Farma, del *Country Legal Head*, lo *Head Communications and Government Affairs*, lo *Head of integrated hospital care BF, market access and territory accounts*, il *Business Planning & Analysis Head*, e, sul versante interno di Roche Italia, del *Medical Affairs & Clinical Operations Director*, lo *Head of Communications & Public Affairs*, il *Director Legal, Governance and Compliance*.

¹⁶⁴ *“Thanks [...]. Nothing new also from [a.d. di Roche]. This topic is quite contagious in the Countries affected by lack of resources. I strongly believe we have to be consistent in our dialogue with Authorities. Moreover [...] France is tackling the deficit with similar ideas we are facing in Italy: price cuts, generic prescribing (within the reference price system) and a “temporary use recommendation” [...]. I keep you posted”* (doc. 88, mail del 23 ottobre 2012).

*questo documento potrebbero richiedere una reazione da parte di Roche. Vedi tu*¹⁶⁵. Lo stesso giorno il capo dell'Ufficio comunicazione di Roche Italia scrive al suo a.d.: *“se vogliamo evitare incontri che poi generano noiosi follow up e dare un forte segnale a Novartis [...] che noi siamo supportive ho un'ideuzza semplice semplice che potrebbe essere realizzata a zero costi a livello media”*¹⁶⁶.

140. Al riguardo, va ricordato come a valle di tali eventi e di messaggi nel novembre 2012 il decreto Balduzzi sarà convertito in legge con notevoli emendamenti, tra cui la definitiva scomparsa della disposizione relativa alla liberalizzazione dell'uso *off-label* di Avastin (v. legge 8 novembre 2012, n. 189)¹⁶⁷. Secondo quanto considerato dai rappresentanti di Roche Italia, *“questa disposizione [...] non è stata convertita in legge ma è comunque particolarmente significativa, perché costituiva una norma sollecitata dalle Regioni ed intesa ad estendere e legittimare la prescrizione off-label proprio di Avastin (proprio nel momento in cui le vertenze giudiziarie promosse da Novartis nei confronti delle delibere regionali sul suo utilizzo intraoculare avevano assunto una particolare intensità)”*¹⁶⁸.

141. La documentazione agli atti evidenzia altresì un pervasivo coordinamento tra Roche Italia e Novartis Farma per quanto riguarda la comunicazione pubblica da mantenere rispetto alla gestione della vicenda Avastin/Lucentis, con un puntuale confronto tra le società sulle diverse questioni di volta in volta emergenti. Si richiamano qui in primo luogo i contatti tra i rispettivi uffici legali per rispondere a un'associazione (Federanziani) che, nel novembre 2011, aveva scritto a Roche Italia e Novartis Farma per lamentarsi della sproporzione di costi esistente tra Avastin e Lucentis in ambito oftalmico e le sempre maggiori difficoltà incontrate nell'uso *off-label* del primo farmaco. In proposito, risulta una mail interna del capo dell'ufficio legale di Roche Italia dove, nel richiedere una serie di informazioni all'a.d. della

¹⁶⁵ “The information contained in this document may require a reaction from Roche. Up to you” (doc. 122, mail del 26 ottobre 2012).

¹⁶⁶ Doc. 88, mail del 26 ottobre 2012.

¹⁶⁷ Secondo quanto dichiarato in proposito dagli allora rappresentanti del Ministero della Salute, *“al fine di porre le premesse giuridiche per consentire l'impiego da parte del SSN di un medicinale per una indicazione non coperta dalla relativa autorizzazione anche nei casi eccezionali (come quello in esame) di eccessiva sproporzione di costo fra il farmaco off-label e uno successivamente autorizzato con quella specifica indicazione, il Governo ha incluso nel decreto-legge n. 158/2012 (c.d. decreto Balduzzi) una specifica disposizione legittimante tale impiego, previa valutazione da parte dell'AIFA di una sovrapposibilità dei profili di rischio dei due farmaci, nel caso in cui il costo-terapia del medicinale con indicazione approvata superi di almeno il 50% il costo terapia del medicinale off-label: tale articolo non è stato però approvato dal Parlamento in sede di conversione del decreto”* (doc. n. 3, verbale di audizione presso il Ministero della salute, p. 4).

¹⁶⁸ Cfr. doc. 327, p. 8.

società e ad altri alti dirigenti, si evidenzia che “*poiché la diffida è indirizzata anche a Novartis e non ha impatti concorrenziali, chiederò ai loro legali se/ come intendono rispondere*”¹⁶⁹.

142. Quantomeno all'interno di Roche Italia risulta che per la risposta a Federanziani sia stato prontamente avviato un confronto diretto con la casa madre a Basilea¹⁷⁰. È quanto si evince da uno scambio di mail interne alla filiale italiana, dove l'a.d. dell'impresa richiede ad alcuni dirigenti di “*allerta[r]e anche Basilea per farvi dare tutta la documentazione che evidenzia i rischi e le diversità*” tra Avastin e Lucentis; in un messaggio immediatamente successivo del capo dell'ufficio legale interno si legge quindi di un avvenuto “*allerta a Basilea*”. Di fatto, successivamente a tali attività sia Roche Italia che Novartis Farma risponderanno a Federanziani a distanza di breve tempo (rispettivamente 21 dicembre 2011 e 18 gennaio 2012), sostenendo entrambe la superiorità del farmaco Lucentis¹⁷¹.

143. Nei rapporti tra Roche Italia e Novartis Farma crea altresì una certa agitazione un articolo di stampa apparso nel luglio 2012, molto critico sulla vicenda Avastin/Lucentis e in cui si parla espressamente di “*potenziali comportamenti collusivi*” da parte di Roche e Novartis¹⁷². L'articolo viene subito scambiato tra i capi dei servizi legali delle due filiali italiane¹⁷³, quindi girato dal capo dei servizi legali di Roche Italia al suo a.d. con il commento: “*Urgente una (nostra) iniziativa di Farminindustria!*”¹⁷⁴.

144. Nella stessa giornata l'articolo viene fatto circolare tra vari dirigenti di Roche Italia, ai quali l'a.d. della società scrive rinviando alla posizione adottata in proposito dalla casa madre e proponendo di coordinarsi con Novartis Farma per la gestione della vicenda: “*Credo valga la pena riprendere i Q&A di Basilea su questo aspetto. [...] [Head of Communications & Public Affairs] o [...] [Business Communications Manager] pensate di sentire Novartis per capire se rispondono alla lettera? La [Head Communications and Government Affairs di Novartis Farma]?*”¹⁷⁵. Il giorno successivo uno dei manager di Roche Italia compresi nella corrispondenza appena citata scrive all'a.d. e altri

¹⁶⁹ Cfr. doc. 29, mail del 13 dicembre 2011.

¹⁷⁰ Cfr. doc. 28, mail del 13 dicembre 2011.

¹⁷¹ Cfr. doc. 1, all.ti 8 e 9.

¹⁷² V. Nicola Magrini, Nerina Dirindin, *Come risparmiare 200 milioni con un solo farmaco*, in *La Voce*, 2 luglio 2012 (http://archivio.lavoce.info/binary/la_voce/articoli/cache_pdf/COME-RISPARMIARE-200-MILIONI-CON-UN-SOLO-FARMACO-1003158.pdf).

¹⁷³ Cfr. doc. 18, mail del 3 luglio 2012.

¹⁷⁴ Cfr. doc. 19, mail del 3 luglio 2012.

¹⁷⁵ Cfr. doc. 107, mail del 3 luglio 2012.

dirigenti della sua società per confermare l'avvenuta presa di contatti con Novartis Farma e lo scambio di considerazioni in proposito: “abbiamo sentito la [Head Communications and Government Affairs di Novartis Farma]. Hanno distribuito una nota focalizzata su Lucentis a La Voce, Fatto Quotidiano e Adnkronos e per ora non hanno in previsione altre azioni. [...] Noi continuiamo a tenere monitorata la situazione sui media e siamo pronti con i materiali global in caso di evoluzioni”¹⁷⁶.

145. Alle preoccupazioni citate si aggiungono, dopo poche settimane, quelle create dalla richiesta avanzata dalla SOI di (re)inserire l'Avastin nella Lista 648 per la cura della AMD, proposta amplificata da un articolo apparso nel settembre 2012 su un quotidiano nazionale¹⁷⁷. A valle di tali novità, e dopo la comunicazione della filiale Roche Italia alla casa madre della notizia con l'avvertenza che la SOI è responsabile di una *escalation* nella visibilità della vicenda a livello nazionale¹⁷⁸, i contatti tra i vertici di Roche Italia e Novartis Farma si moltiplicano proprio al fine di trovare soluzioni condivise. Entrambe le società italiane seguono inoltre con preoccupazione le attività di sensibilizzazione pubblica di SOI e si mantengono reciprocamente informate in proposito, come dimostra una mail con cui l'a.d. di Novartis Farma inoltra nell'ottobre 2012 all'a.d. di Roche un video del presidente di SOI volto a sostenere la prosecuzione dell'impiego oftalmico di Avastin anche dopo la sua esclusione dalla Lista 648, video che viene subito fatto circolare all'interno di Roche Italia con toni preoccupati¹⁷⁹.

146. Merita infine considerare come risultino agli atti puntuali contatti relativamente alle controversie avviate con ricorsi presentati da Novartis Farma al fine di ottenere l'annullamento delle delibere adottate dalle Regioni Emilia-Romagna e Veneto per il mantenimento dell'uso oftalmico *off-label* di Avastin nei rispettivi SSR, e nei cui giudizi Roche, pur citata, non si è mai costituita (*supra*, §80).

¹⁷⁶ Doc. 114, mail del 4 luglio 2012.

¹⁷⁷ V. *Maculopatia, escluso farmaco meno caro. Costa 20 euro ma non è registrato*, in *La Repubblica*, 10 settembre 2012 (http://www.repubblica.it/salute/medicina/2012/09/10/news/maculopatia_escluso_farmaco_meno_caro_costa_20_euro_ma_non_registrato-42137898/).

¹⁷⁸ Significativo al proposito è uno scambio di mail tra il *Business Communications Manager* di Roche Italia e il *Communications Media Relations Manager* di Roche, dove il primo scrive al secondo: “we wanted to share with you an update re the Avastin/Lucentis issue in Italy, as the topic is escalating after the official request from the [SOI] to the national drug authority AIFA to authorize the use of Avastin in AMD due to efficacy (based on CATT2 results) and economic reasons”. Il referente dalla casa madre risponde dopo pochi minuti: “please keep us updated as to how AIFA reacts to the request for using Avastin in wAMD and also let us know if you receive media enquiries, particularly top tier. Refer any specific questions on Lucentis in Italy (price etc.) to Novartis. If you get broader questions as to Roche's role in our relationship to Novartis or similar, you can also refer to our global media office” (doc. 37, mail del 17 settembre 2012).

¹⁷⁹ Cfr. doc. 26, mail del 19 ottobre 2012.

147. Rispetto alla causa radicata contro l'Emilia-Romagna, nell'agosto 2012 il responsabile dei servizi legali di Roche Italia invia al suo a.d. uno scritto di prossima pubblicazione su una nota rivista giuridica nazionale con la seguente avvertenza: “*ti trasmetto in allegato un mio commento alla sentenza della Corte di Giustizia sul caso Polonia/off label [...] Come potrai vedere, ho già provveduto ad inserire anche un riferimento alla situazione Emilia Romagna/Avastin/Lucentis!*”¹⁸⁰. L'articolo, in cui il provvedimento della Regione Emilia-Romagna è fortemente criticato, viene prontamente segnalato al capo dell'ufficio legale di Novartis, con l'avvertenza che al suo interno si parla specificamente de “*la questione Emilia Romagna/Lucentis*”¹⁸¹.

148. Quanto alla controversia che vede contrapposte Novartis Farma e la Regione Veneto, merita considerare come in uno scambio di mail tra il responsabile dei servizi legali di Roche Italia e altri dirigenti della società venga messo in evidenza che “*Novartis ha immediatamente utilizzato la modifica del RCP di Avastin nella sua causa contro la Regione Veneto per Lucentis*”¹⁸², a ulteriore riprova dell'importanza delle attività di Roche volte a far modificare il RCP di Avastin nella strategia combinata delle diverse società.

Maggiori costi derivanti dalla sostituzione di Avastin con Lucentis

149. Nel corso del procedimento è stato effettuato un esercizio volto a stimare i maggiori costi derivanti dal passaggio dall'uso di Avastin a quello di farmaci concorrenti (tra cui, in particolare, Lucentis: v. *infra*, nota 185). La finalità di tale esercizio è stata quella di dimostrare unicamente che la condotta contestata alle parti ha prodotto rilevanti effetti sul mercato e, di conseguenza, le stime assumono rilievo nell'ambito del presente procedimento unicamente per dimostrare la sussistenza di tali effetti, ma non per giungere alla loro esatta quantificazione. Al proposito si rileva che tali stime sono limitate ai maggiori costi sostenuti dal solo SSN e non prendono in considerazione quelli a carico dei pazienti curatisi a proprie spese all'interno di strutture sanitarie private o comunque con il ricorso a prestazioni specialistiche private (es. secondo le modalità c.d. *intra moenia*), in ordine ai quali non esistono dati attendibili.

¹⁸⁰ Cfr. doc. 33, mail del 28 agosto 2012.

¹⁸¹ Cfr. doc. 34, mail del 1 settembre 2012.

¹⁸² Doc. 83, mail del 18 settembre 2012 con allegato ricorso per motivi aggiunti notificato da Novartis Farma.

150. Le stime sono state svolte sulla base dell'ipotesi di quale sarebbe stato l'andamento dei consumi di Avastin in ambito oftalmico, così come ricostruito a partire dai dati disponibili relativi al consumo effettivo del farmaco nel periodo compreso tra il 2007 e il 2011, in assenza di una concertazione tra le imprese Parti; l'andamento così ottenuto è stato quindi confrontato con i dati sul consumo effettivo di Avastin registrato nel periodo in cui, sulla base delle evidenze acquisite, può essere contestata la concertazione tra le Parti¹⁸³.

151. A esito di tali elaborazioni si è stimato che nel 2012 si sia prodotta la sostituzione di circa 57.000 iniezioni di Avastin – corrispondenti a una spesa complessiva di circa 4,6 milioni di euro – con altrettante iniezioni degli altri prodotti anti-VEGF al tempo concorrenti (Lucentis e Macugen), in proporzione al loro peso relativo stimato sul mercato, corrispondenti a una spesa complessiva di circa a 49,4 milioni di euro¹⁸⁴: ciò ha comportato per il SSN maggiori costi di ammontare pari a 44,8 milioni di euro. Tale ultimo importo è stato ottenuto moltiplicando la quantità stimata di iniezioni sostituite per l'incremento di prezzo comportato da tale sostituzione, incremento calcolato utilizzando come sovrapprezzo un prezzo medio ponderato tra i prezzi per iniezione di Lucentis e Macugen¹⁸⁵. Il grafico qui di

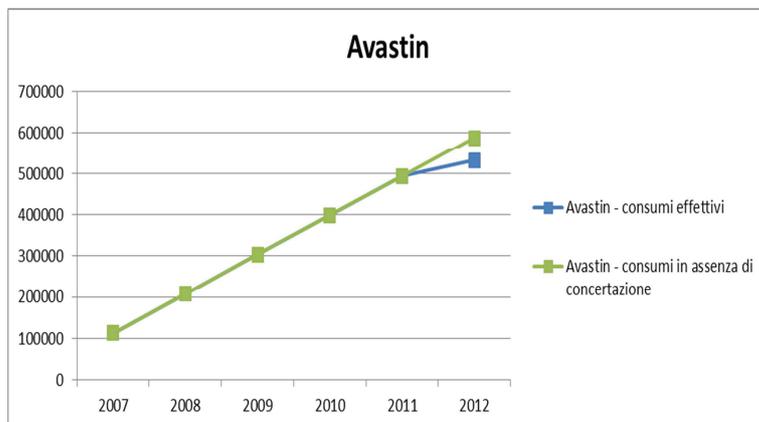
¹⁸³ In particolare, dai dati sul consumo annuale delle confezioni dei diversi farmaci utilizzati per le patologie in esame (v. database fornito da IMS, doc. 340) sono state ricavate le quantità annue in termini di iniezioni, assumendo per costo della singola iniezione quello conforme ai criteri di sicurezza richiamati da Roche Italia, cioè 81,64 euro (cfr. *supra*, §56). A partire dai dati relativi alle quantità di Avastin consumate annualmente in ambito oftalmico nel periodo antecedente all'intesa si è quindi stimata una retta di regressione al fine di rappresentare l'andamento delle vendite del farmaco in assenza di concertazione.

¹⁸⁴ Si segnala che tale ammontare è suscettibile, almeno in parte, di: (1) sottostima, in quanto Avastin potrebbe essere impiegato per il trattamento delle patologie in esame destinando a usi oftalmici anche quantitativi che risultano registrati per altri usi, e, a causa di questo fenomeno, la sua sostituzione con i più costosi farmaci concorrenti potrebbe essere stata di fatto superiore rispetto a quella stimata nel presente esercizio; (2) sovrastima, in quanto, come già rappresentato (*supra*, nota 92), in assenza di elementi utili a disaggregare il dato dei consumi di Avastin *out-patients* (ambulatoriale) in base al tipo di patologia, e in considerazione della circostanza per cui le applicazioni antitumorali *on-label* di Avastin sono in massima parte riconducibili a consumi *in-patients*, si è assunto che l'intero consumo *out-patients* indicato nei dati a disposizione sia attribuibile al trattamento delle patologie oftalmiche.

¹⁸⁵ La conversione in numero di iniezioni del numero di confezioni del farmaco Avastin, come risultante dai dati forniti dalla società IMS (doc. 340), è stata ottenuta in base ai dati di prezzo delle medesime confezioni: in particolare, il numero di iniezioni associabile a ciascuna confezione è stato ottenuto rapportando il prezzo per confezione (1224,55 euro e 305,76 euro rispettivamente per le confezioni di Avastin da 400 mg e 100 mg) al prezzo per iniezione (81,64 euro). Al proposito, si sottolinea come nella conversione delle confezioni Avastin in iniezioni si sia utilizzato il prezzo appena citato anche per le confezioni da 100 mg., il che corrisponde a un frazionamento di tali ultime confezioni inferiore a quello indicato, ma coerente con i criteri di sicurezza indicati da Roche (in particolare, il frazionamento così ottenibile ammonta a circa 3,75 iniezioni per confezione da 100 mg), ciò che porta a ridurre il numero complessivo di iniezioni di Avastin quantificate nell'esercizio. Si tratta, dunque, di una modalità di calcolo "conservativa", ovvero dante luogo a una stima più favorevole alle Parti istanti. Sempre con riferimento ai precitati criteri di sicurezza, si sottolinea come, laddove la metodologia utilizzata non avesse tenuto conto del rispetto degli stessi, si sarebbe giunti a un risultato assai più sfavorevole alle Parti istanti: in primo luogo, infatti, si sarebbe considerato un prezzo per iniezione di

seguito riportato rappresenta la variazione stimata nell'andamento delle applicazioni di Avastin in ambito oftalmico.

Figura 1 – Stima della riduzione dei consumi di Avastin (iniezioni)



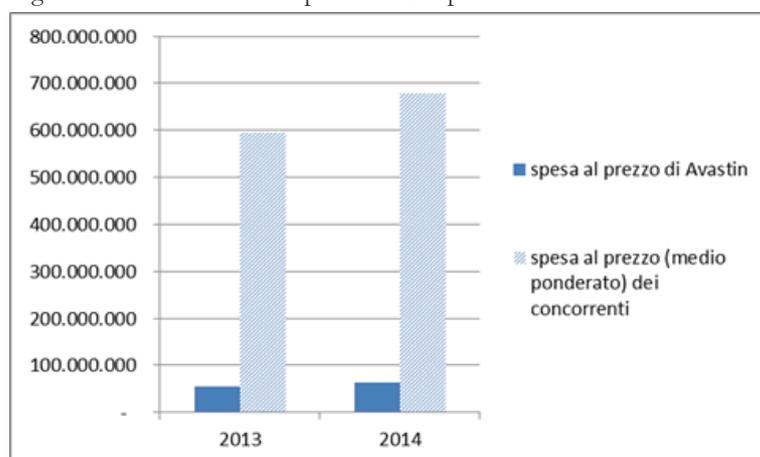
Avastin sensibilmente inferiore, ovvero 15,29 euro anziché 81,64 euro, ciò che avrebbe portato ad accrescere il divario di prezzo con i farmaci concorrenti, tra cui Lucentis, amplificando il pregiudizio economico per il SSN per ciascuna iniezione sostituita. Ancora, l'esercizio si sarebbe basato su un numero di iniezioni per confezione molto maggiore, e quindi avrebbe amplificato il numero di iniezioni di Avastin sostituite.

Quanto alla stima della sostituzione di Avastin con i farmaci concorrenti, una volta trasformati i dati forniti da IMS in numero di iniezioni si è provveduto a stimare, tramite regressione lineare sui dati annuali dal 2007 al 2011, l'andamento delle iniezioni di Avastin nel 2012: la relazione stimata è descritta nello specifico dalla formula $y=18277+94957x$ (con $R^2 = 0,928$), dove y rappresenta il numero di iniezioni mentre x esprime la variabile temporale in termini di anni, con $x=1$ che corrisponde al 2007. Con la proiezione dell'andamento stimato nell'anno 2012 si è ottenuto il numero di iniezioni che si sarebbero consumate nell'anno 2012 in assenza di concertazione: sottraendo da tale numero il numero di iniezioni effettivamente consumate nell'anno 2012 (desunto dagli stessi dati forniti da IMS secondo le medesime modalità descritte in precedenza) si è giunti quindi alla stima delle iniezioni di Avastin che sarebbero state sostituite con farmaci alternativi: tale numero risulta pari a 56.653. Al proposito, si segnala come nel dataset utilizzato per la regressione sia stato incluso anche il dato relativo all'intero 2011: tenuto conto che, come meglio si vedrà in seguito, l'intesa addebitata alle imprese parti decorre dal 2011, la stima così effettuata risulta nuovamente conservativa in favore delle Parti istanti. Ove, infatti, si fosse escluso il dato sui consumi relativi all'anno 2011 nella stima dell'andamento delle iniezioni di Avastin in assenza di concertazione, la stima delle iniezioni di Avastin sostituite con i farmaci concorrenti per via della concertazione contestata sarebbe ammontato a circa 159.000.

Con riferimento alla determinazione dei prezzi utilizzati per calcolare la spesa per il SSN associabile alle iniezioni in discorso, si segnala come il prezzo utilizzato per Avastin sia stato quello già sopra considerato (euro 81,64 euro), mentre il prezzo medio ponderato utilizzato per quantificare la spesa nello scenario di sostituzione delle iniezioni di Avastin con quelle dei farmaci concorrenti, pari a 872,30 euro, è stato ottenuto come media ponderata del prezzo per iniezione di Lucentis e del prezzo per iniezione di Macugen (pari rispettivamente a euro 902,00 e 753,47: cfr. *supra*, tabella 1), attribuendo un peso dell'80% a Lucentis e un peso del 20% a Macugen. L'utilizzo dei pesi suddetti è coerente con l'idea che, nel sostituire le iniezioni di Avastin, Lucentis venda un numero di iniezioni quattro volte maggiore di quello di Macugen. Posto che, sebbene i prezzi di entrambi i farmaci siano ampiamente maggiori di quello di Avastin, il prezzo di Lucentis risulta superiore a quello di Macugen, la scelta di utilizzare tali pesi appare una volta di più ampiamente conservativa in favore delle Parti istanti, in considerazione della effettiva posizione relativa di Lucentis e Macugen sul mercato. Il prezzo medio ponderato (p_a) è quindi ottenibile dall'espressione $p_a = 0,8p_l + 0,2 p_m$ (dove p_l denota il prezzo di Lucentis e p_m denota il prezzo di Macugen).

152. A fronte di tali stime, merita ancora considerare l'ulteriore scenario potenziale di una sostituzione totale di Avastin in ambito oftalmico con i prodotti anti-VEGF allo stato concorrenti (tra cui, in misura assolutamente predominante, Lucentis): tale scenario comporterebbe per il SSN un notevolissimo aggravio economico, in ragione della differenza di costi esistente tra tali farmaci (v. *supra*, tabella 1). Più specificamente, proiettando al 2013 e al 2014 le stime sui consumi oftalmici di Avastin già discusse con riferimento al 2012, ove le iniezioni di tale prodotto attese in tali anni fossero sostituite nella loro interezza con iniezioni (prevalentemente) di Lucentis, la spesa per il SSN corrisponderebbe rispettivamente a circa 595,8 milioni di euro nel 2013 e circa 678,6 milioni di euro nel 2014; viceversa, in assenza di sostituzione di Avastin, la spesa nei due anni citati, per le medesime iniezioni attese di tale prodotto, sarebbe rispettivamente pari a 55,8 e 63,5 milioni di euro. Ipotizzando quindi una totale sostituzione di Avastin con Lucentis, le maggiori spese in cui il SSN sarebbe incorso nel 2013 e incorrerebbe nel 2014 possono pertanto ritenersi corrispondenti rispettivamente a circa 540 e 615 milioni di euro. Il grafico seguente offre una rappresentazione delle potenziali variazioni di spesa.

Figura 2 – Confronto della spesa del SSN per il consumo oftalmico di Avastin atteso negli anni 2013 e 2014



153. Nel corso del procedimento, peraltro, SOI ha sostenuto che il costo annuo per le sole applicazioni di Lucentis a tutti i pazienti italiani di AMD arriverebbe a 400 milioni, con tendenza a crescere a seguito della recente estensione applicativa di Lucentis anche ai trattamenti di DME e RVO¹⁸⁶. Secondo SOI, peraltro, *“per una fortunata coincidenza esiste una sorta di paese “gemello” dell’Italia in termini di popolazione e caratteristiche della stessa (a partire dalla distribuzione d’età), ovvero la Francia, dove sin*

¹⁸⁶ Cfr. doc. 320, p. 4.

dall'inizio il SSN ha fatto una scelta di campo ben precisa rispetto alle cure delle diverse maculopatie essudative e del glaucoma neovascolare, adottando in maniera esclusiva il Lucentis. Dato tale fondamentale paese di confronto, avente una popolazione di circa 65 milioni di persone, è possibile ritenere che i costi di un passaggio completo al Lucentis corrispondano a non meno di 700 milioni euro, ovvero le spese messe a bilancio dal SSN francese a tale fine¹⁸⁷.

154. In effetti, dai dati reperiti nel corso del procedimento risulta che la spesa del sistema sanitario francese per i trattamenti di AMD, DME e RVO a base di Lucentis sia corrisposta per l'anno 2012 a 756 milioni di euro¹⁸⁸. A fronte (1) della già menzionata sovrapposizione dei dati epidemiologici relativi a maculopatie essudative nei paesi industrializzati, (2) della prossimità numerica della popolazione/numero di pazienti di Francia e Italia (*supra*, tabella 7), (3) della vicinanza dei prezzi di Lucentis nei due paesi (in Francia il prezzo attuale per singola dose è di 1.002,00 euro¹⁸⁹), è da ritenersi che l'importo appena citato possa rappresentare una buona approssimazione dei costi massimi attesi per il SSN dal passaggio a un uso esclusivo di Lucentis per tutte le patologie della vista sinora trattate con applicazioni *off-label* di Avastin.

155. I rappresentanti della Regione Emilia-Romagna, dal canto loro, hanno rappresentato che nell'anno 2011, su un totale di 6.514 pazienti in cura presso il SSR, 1.180 sono stati trattati con Lucentis e 5.334 con Avastin, pertanto *“ipotizzando un numero di 6 somministrazioni per paziente (come da indicazioni letteratura) [il] maggior costo che il SSR ha sostenuto per il trattamento con Lucentis anziché con Avastin”* è stato pari a 5.593.200 euro; nel caso in cui tutti i 5.334 pazienti ancora curati con Avastin fossero stati trattati con Lucentis il maggior costo avrebbe invece raggiunto i 25.283.160 euro¹⁹⁰. Oltre ad aver fornito proprie proiezioni su base nazionale (con una stima ritenuta conservativa¹⁹¹) dei maggiori costi preventivati dal proprio SSR, indicando in circa 200 milioni di euro l'aumento di spese a carico del SSN per lo spostamento dei propri acquisti da Avastin a Lucentis, la Regione Emilia-Romagna ha altresì fornito un prospetto dei possibili impieghi alternativi delle risorse economiche richieste per l'acquisto di Lucentis¹⁹².

¹⁸⁷ Cfr. doc. 320, p. 5.

¹⁸⁸ Cfr. doc. 337, p. 6.

¹⁸⁹ Cfr. doc. 355, p. 8.

¹⁹⁰ Cfr. doc. 489, p. 147.

¹⁹¹ Cfr. doc. 489, p. 145.

¹⁹² Nello specifico, è stato rappresentato che per il solo 2011 l'utilizzo alternativo delle risorse vincolate all'uso di Lucentis avrebbe consentito l'assunzione di *“69 medici oppure 155 infermieri oppure 193 ausiliari oppure 243.183 visite [specialistiche]”* (cfr. doc. 489, p. 147).

156. Per altro verso, i rappresentanti della Regione Veneto hanno rimarcato come dopo la definitiva esclusione di Avastin dalla Lista 648 “*le cure per la [AMD] con il farmaco Lucentis all’interno della Regione non sono state immediate per l’inaspettata ma necessaria operazione di riprogrammazione delle risorse finanziarie del SSR (l’incremento stimato di spesa è di circa 7 milioni di euro nella sola Regione)*”¹⁹³.

157. Documenti interni di Novartis Farma sembrano effettivamente confermare le grandezze – epidemiologiche e di spesa attesa – qui sopra citate. Per quanto riguarda l’Italia, infatti, viene considerato che “*il costo annuo della terapia con ranibizumab, sulla base del prezzo attuale e della posologia raccomandata in scheda tecnica, è stimabile tra 3.000 e 9.000 euro circa [...]. In base ai dati del Registro di monitoraggio AIFA, il numero medio di iniezioni, durante il primo anno di trattamento, è 4,15 con un costo medio annuo per paziente di circa 4.200 euro*”. Tali dati sono quindi posti in diretta correlazione con “*il potenziale di impiego di Lucentis*”, così valutato: “*in Italia, secondo stime recenti, poco meno di 1 milione di persone presenta i primi segni di [AMD]; di queste, si calcola che circa 230.000 siano affette dalla forma neovascolare, di cui 36.000 sono i nuovi casi. [...] nel nostro paese si stima che le persone affette da [DME] siano circa 59.000*”¹⁹⁴.

V. LE ARGOMENTAZIONI DELLE PARTI

158. Le Parti del procedimento hanno avuto modo di esporre le proprie posizioni sia in sede di audizioni che di apposite memorie scritte, nei termini di seguito rappresentati.

V.I Avastin e Lucentis non fanno parte del medesimo mercato rilevante

159. I rappresentanti di Roche e Genentech hanno sostenuto che Avastin e Lucentis sono “*strutturalmente differenti: la molecola bevacizumab, infatti, ha come primario target clinico la cura di patologie tumorali, mentre la molecola ranibizumab è stata sviluppata appositamente per la cura di patologie dell’occhio*”¹⁹⁵. Ancora, “*la “differenziazione” dei due prodotti è frutto di una decisione unilaterale del gruppo Roche che sfugge all’applicazione dell’art. 101 TFUE. La scelta di “differenziare” i due prodotti è stata una decisione scientifica, autonoma*

¹⁹³ Doc. 305, p. 3.

¹⁹⁴ Cfr. doc. 140, documento dattiloscritto datato “settembre 2012”, p. 2.

¹⁹⁵ Doc. 327, p. 2; le medesime considerazioni sono state ribadite in una memoria difensiva (doc. 471, pp. 9 ss.) e nel corso dell’audizione finale (doc. 489, verbale di audizione finale, intervento dei rappresentanti di Roche e Genentech, pp. 24 ss.).

e unilaterale del gruppo Roche, presa anni prima che Novartis avesse qualcosa a che fare con Lucentis”¹⁹⁶.

160. D’altro canto, “non c’è un “mercato rilevante” in cui competere. Non vi è un ambito merceologico e geografico in campo oftalmologico dove Roche e Novartis operano in concorrenza”: ciò in quanto “Novartis ha AIC per Lucentis” mentre “Roche non ha AIC in questo mercato - Avastin possiede AIC per le sole cure oncologiche”, ed è “il perimetro dell’AIC [che] determina le condizioni alle quali un’impresa ha la facoltà di competere”¹⁹⁷.

V.II Rapporti verticali tra le imprese

161. I rappresentanti delle imprese Parti hanno sostenuto che non sarebbe riscontrabile alcuna violazione dell’art. 101 TFUE in quanto le condotte delle imprese sarebbero ascrivibili a rapporti di tipo verticale di cui all’Accordo G-N, e in ogni caso esentabili dallo scrutinio antitrust in virtù della disciplina degli accordi di trasferimento di tecnologia: “i gruppi Roche e Novartis non sono in un rapporto di concorrenza orizzontale sul mercato rilevante, ma sono solo parti di un rapporto verticale avente ad oggetto un unico prodotto, il Lucentis”¹⁹⁸. Peraltro, “i due Gruppi non potrebbero essere [...] comunque considerati concorrenti su[medesimo] mercato (cfr. regolamento di esenzione dei technology transfer agreements, art. 1, lett. j)”¹⁹⁹, salva la ancor più generale considerazione per cui “è pacifico che, ai sensi delle regole di concorrenza, esiste un’ampia area di legittima collaborazione tra licenziante e licenziatario, cui non si applica l’art. 101 TFUE”²⁰⁰.

V.III Oggetto lecito dell’intesa e incompetenza tecnica dell’Autorità

162. Secondo i rappresentanti delle imprese Parti l’intesa, anche ove esistente, avrebbe oggetto lecito, poiché le imprese si sarebbero limitate a definire le modalità con cui adempiere a disposizioni normative e regolamentari. Roche, in particolare,

¹⁹⁶ Doc. 489, p. 27. Sull’unilateralità delle condotte di Roche insiste anche Novartis nella sua memoria difensiva: cfr. doc. 474, p. 3.

¹⁹⁷ Doc. 489, verbale di audizione finale, intervento dei rappresentanti di Roche Italia, pp. 64-65-68.

¹⁹⁸ Doc. 489, verbale di audizione finale, intervento dei rappresentanti di Roche e Genentech, pp. 33-34.

¹⁹⁹ Doc. 489, p. 34. Con specifico riferimento al regolamento citato, i rappresentanti di Roche e Genentech hanno considerato che “ai sensi dell’art. 1, lett. j) del regolamento, sono concorrenti le imprese attive: (1) in un medesimo mercato rilevante della tecnologia – cioè imprese che concedono in licenza tecnologie concorrenti senza violare i rispettivi diritti di proprietà intellettuale; (2) in un medesimo mercato rilevante del prodotto – cioè imprese che, in assenza dell’accordo, operano entrambe in uno stesso mercato senza violare i rispettivi diritti di proprietà industriale [...] Licenziante e licenziatario sono considerati non concorrenti anche nel caso in cui il licenziatario sia già autonomamente attivo nel mercato rilevante, ma la tecnologia/il prodotto oggetto di licenza costituisce un’innovazione talmente avanzata (come è il caso del Lucentis) da rendere obsoleti/non competitivi la tecnologia e/o il prodotto di proprietà del licenziatario” (doc. 489, p. 35).

²⁰⁰ Doc. 489, verbale di audizione finale, intervento dei rappresentanti di Roche e Genentech, p. 36.

avrebbe agito in conformità a obblighi di farmacovigilanza, dal cui adempimento dipende inoltre la possibilità di mantenersi esente da profili di responsabilità del produttore rispetto ai rischi degli usi *off-label* di Avastin²⁰¹.

163. Per altro verso, le condotte delle imprese Parti vanno inquadrare in un contesto giuridico che, anche in virtù di recenti pronunce giurisprudenziali comunitarie, circoscrive fortemente la legittimità in generale degli usi *off-label* di farmaci (*supra*, §29). Neppure la recente inclusione di Avastin per applicazioni oftalmiche nella WHO EL-List legittimerebbe i suoi usi *off-label*, in quanto l'obiettivo di tale lista “è promuovere il funzionamento dei sistemi sanitari nei paesi in via di sviluppo (e non paesi come l'Italia e la maggior parte degli altri Stati membri dell'UE, che pertanto non hanno una lista nazionale di farmaci essenziali)”²⁰². I rappresentanti delle imprese, inoltre, hanno richiamato una serie di agenzie del farmaco di altri Paesi che hanno preso posizioni contro gli usi oftalmici *off-label* di Avastin²⁰³.

164. Pertanto, secondo Novartis, ove l'Autorità dichiarasse illecite tali condotte “agirebbe in violazione del diritto UE ed italiano [...] in quanto una decisione siffatta sosterrrebbe e promuoverebbe l'uso *off-label* di Avastin, in spregio alle disposizioni di cui alla direttiva sui medicinali e alla legge Di Bella”²⁰⁴. Ancora, un'eventuale decisione di condanna finirebbe “senza un minimo di istruttoria tecnico-scientifica” per “chiud[ere] il dibattito scientifico mondiale: affermando in sostanza che Lucentis ed Avastin sono perfetti sostituti per la cura delle patologie della vista e Avastin *off-label* è sicuro”, avallando in definitiva l'uso *off-label* del farmaco²⁰⁵. Nella medesima prospettiva, le imprese Parti hanno sostenuto che le ricostruzioni istruttorie siano state viziate da un errore di fondo, cioè “il fatto

²⁰¹ Secondo quanto dichiarato dai rappresentanti di Roche e Genentech, la richiesta di modifica del RCP di Avastin formulata a EMA da Roche nel giugno 2011 “non costituisce affatto il fulcro dell'inesistente strategia concertata di differenziazione artificiosa dei profili di sicurezza dei due farmaci, ma un atto dovuto alla luce di: (i) evidenze oggettive riportate in studi clinici e osservazionali; (ii) obblighi di farmacovigilanza” (doc. 489, p. 37-38). Ancora, Roche “intendeva anche proteggersi da evidenti (e rilevanti) rischi di responsabilità del prodotto. Infatti [...] né la circostanza che il farmaco sia utilizzato *off-label* e quindi al di fuori delle indicazioni per le quali l'impresa produttrice ha richiesto un'AIC, né il fatto che quest'ultima – una volta venuta a conoscenza di tale utilizzo fuori indicazione – renda noto che non intende richiedere un'estensione dell'autorizzazione del farmaco per l'indicazione *off-label* sono tali da escludere che la stessa impresa possa essere chiamata a rispondere dei danni subiti dai pazienti a seguito dell'utilizzo *off-label* del proprio farmaco” (doc. 471, p. 21; v. pure doc. 327, p. 4).

²⁰² Doc. 474, pp. 17 ss. (enfasi nell'originale); similmente v. pure doc. 471, pp. 35 ss..

²⁰³ “[...] a ulteriore conferma della natura quantomeno controversa di tale questione, si nota che le autorità di diversi Stati membri UE (Belgio, Francia e Svezia) hanno adottato posizioni contrarie all'uso *off-label* di Avastin in ambito oftalmico proprio in ragione del suo (quantomeno) incerto profilo di sicurezza” (doc. 471, p. 26; similmente v. pure doc. 474, pp. 28 ss.).

²⁰⁴ Doc. 474, pp. 31-32.

²⁰⁵ Doc. 489, verbale di audizione finale, intervento dei rappresentanti di Roche Italia, p. 78-79.

*di porre a base della determinazione del mercato rilevante prassi cliniche frutto del mancato rispetto della normativa di settore*²⁰⁶.

165. In ogni caso, con riferimento ai contatti intercorsi tra le filiali italiane dei gruppi Roche e Novartis, *“stanti la natura delle informazioni discusse e la circostanza che la rispettiva posizione di ciascuna delle Parti a proposito dell'utilizzo di Avastin off-label era universalmente nota, è evidente che lo stesso non poteva per definizione annullare/ridurre “il grado di incertezza in ordine al funzionamento del mercato” e non ha quindi avuto natura anticoncorrenziale*²⁰⁷.

166. Le imprese Parti sostengono altresì che le rispettive condotte non avrebbero in alcun modo condizionato le decisioni delle competenti agenzie del farmaco, in particolare AIFA, la quale sin dal 2009 ha progressivamente escluso gli usi *off-label* di Avastin dalla rimborsabilità in ambito SSN: in questo senso, i contatti tra i gruppi Roche e Novartis risultanti agli atti intervengono in un momento sicuramente successivo²⁰⁸. Anche con riferimento alla determinazione AIFA dell'ottobre 2012, con cui tutti gli usi oftalmici *off-label* di Avastin sono stati esclusi dalla Lista 648, si tratta di una decisione *“adottata dall'AIFA in totale autonomia e indipendenza, sotto la propria responsabilità e nel quadro dei propri compiti istituzionali”*²⁰⁹.

V.IV Assenza di un nesso causale e in ogni caso erronea stima degli effetti

167. Secondo i rappresentanti delle imprese Parti non sussiste un nesso di causalità tra le condotte addebitate e le stime degli effetti economici che ne sarebbero derivati in termini di maggiori costi sostenuti dal SSN, in quanto questi sarebbero riconducibili alla predetta decisione adottata nell'ottobre 2012 da AIFA di eliminare Avastin dalla lista 648²¹⁰.

168. In ogni caso, le stime relative a tali effetti sarebbero inesatte. Infatti, *“è del tutto errato attribuire tutti i consumi “ambulatoriali” (out-patients) di Avastin a consumi off-label in ambito oftalmico: è infatti pacifico che i consumi out-patients siano da attribuire per la stragrande maggioranza a consumi di Avastin per le indicazioni oncologiche autorizzate*²¹¹. A tale proposito sono stati richiamati a confronto i dati IMS per gli anni 2011-2012 di

²⁰⁶ Doc. 489, verbale di audizione finale, intervento dei rappresentanti di Roche Italia, pp. 64-65-68.

²⁰⁷ Doc. 489, verbale di audizione finale, intervento dei rappresentanti di Roche e Genentech, p. 47.

²⁰⁸ Doc. 474, p. 35.

²⁰⁹ Doc. 489, verbale di audizione finale, intervento dei rappresentanti di Roche e Genentech, p. 49.

²¹⁰ Doc. 489, verbale di audizione finale, intervento dei rappresentanti di Roche e Genentech, p. 49.

²¹¹ Doc. 489, p. 51.

alcuni “farmaci oncologici con indicazioni autorizzate sovrapponibili a quelle di Avastin”, rilevando che “la percentuale dei pazienti che vengono trattati con tali farmaci in modalità ambulatoriale – id est di out-patients – è compresa, a seconda del farmaco, tra il 10% e il 40%”²¹².

169. Inoltre, Roche e Genentech hanno considerato che “nel periodo precedente al verificarsi dei presunti effetti dell’intesa (2007-2011), la crescita dei consumi di Avastin off-label avrebbe seguito un trend chiaramente declinante, per arrestarsi del tutto nel 2011. Gli stessi dati indicano che nel 2012 – anno in cui l’intesa avrebbe iniziato a produrre i suoi effetti – i consumi di Avastin off-label sarebbero invece aumentati del 20% rispetto all’anno precedente”, ciò che si mostra contrastante con le conclusioni dell’Autorità, la quale sarebbe così costretta ad addebitare alle imprese parti un effetto di minor crescita rispetto a una stima attesa del 33% annuo da ritenersi del tutto implausibile alla luce dell’andamento precedenti dei consumi²¹³.

V.V Argomentazioni difensive ulteriori

170. I rappresentanti di Roche Italia hanno considerato come la mancata costituzione dell’impresa nei giudizi amministrativi radicati da Novartis Farma per ottenere l’annullamento delle delibere regionali volte a mantenere l’uso off-label di Avastin sia stata dovuta a ragioni squisitamente giuridiche. Nello specifico, la società ha ritenuto che “le azioni giudiziarie proposte da Novartis (così come dalle altre imprese operanti in ambito oftalmico) per ottenere la rimozione di Avastin off-label dalla Lista 648 sono pienamente fondate, in quanto l’approvazione di Lucentis aveva completamente eliminato il presupposto in base al quale, ai sensi della L. 648/1996, Avastin era stato ivi inserito. Conseguentemente, la costituzione in giudizio di Roche [Italia] sarebbe stata temeraria”²¹⁴.

171. Novartis ha infine rappresentato che “sebbene Novartis AG abbia collaborato pienamente con codesta Autorità nel corso del procedimento, tale collaborazione tuttavia non deve essere interpretata come, e non comporta, accettazione della giurisdizione dell’Autorità nei confronti di Novartis AG”: ciò in quanto la citata società ha “una quotazione principale in Svizzera, ed opera come società holding in Svizzera senza alcuna attività operativa in alcuna parte del mondo; non ha dunque alcuna relazione operativa e gestionale con l’Italia”²¹⁵.

²¹² Doc. 471, p. 66.

²¹³ Doc. 489, p. 52.

²¹⁴ Doc. 327, p. 18; doc. 354, pp. 20 ss.

²¹⁵ Cfr. doc. 474, p. 53.

V.VI Argomentazioni delle altre Parti del procedimento

172. SOI ha sostenuto che la decisione di differenziare Avastin da Lucentis, destinando solo il secondo ad applicazioni oftalmiche, non sia dipesa da ragioni scientifiche o di sicurezza, bensì da una logica di sfruttamento economico volta a precludere la disponibilità del farmaco più conveniente²¹⁶. SOI, inoltre, ha considerato insostenibili le deduzioni di Roche relativamente all'asserita pericolosità degli usi intravitreali di Avastin, richiamando in proposito la posizione a suo tempo espressa dallo scienziato cui si deve lo sviluppo sia di bevacizumab che di ranibizumab²¹⁷.

173. Sempre SOI ha sottolineato le difficoltà di accesso alle cure determinate in Italia dalla concertazione intercorsa tra i gruppi Roche e Novartis, soffermandosi in particolare sull'effettiva attuazione dell'intesa in termini di diffusione delle notizie di pericolo degli usi oftalmici di Avastin: “[...] *In Italia l'anomala situazione creatasi oggi nell'erogazione della terapia intravitreale per la degenerazione maculare legata all'età ha prodotto il risultato di 100.000 pazienti che non riescono ad avere accesso alla cura indipendentemente dai loro diritti sanciti nella Costituzione italiana. Gli ospedali dopo la martellante campagna sulla pericolosità di Avastin da metà 2013 hanno di fatto bloccato l'utilizzo di questo farmaco sostituendolo, quando possibile, con Lucentis. Naturalmente la cronica mancanza di risorse economiche ha dilatato in modo inverosimile il numero di cittadini che recatosi in ospedale per il trattamento previsto sono stati informati di dover ripassare in attesa dell'arrivo di Lucentis, in quel momento non disponibile per ragioni prevalenti di budget economico*”²¹⁸.

174. La Regione Emilia-Romagna ha contestato sia il ruolo del contesto normativo-regolamentare richiamato dalle imprese Parti per la considerazione delle

²¹⁶ “[...] Il massimo sforzo di ricerca è stato attuato per la “creazione” di Avastin. Infatti, con Avastin è stata creata una nuova classe farmacologica: gli anti-VEGF. Il prezzo richiesto da Roche per 1 ml di Avastin è di 126,15 euro. Dobbiamo ritenere che la scelta di questo prezzo sia stata accuratamente ponderata dall'Azienda. Lucentis, invece, non è una creazione ma un mero derivato di Avastin ottenuto con un procedimento banale se rapportato alla creazione di Avastin, consistente nel privare la molecola madre Avastin di un frammento. Eppure il prezzo richiesto da Roche per 1 ml di Lucentis è di 6.553,8 euro” (doc. 489, verbale di audizione finale, intervento dei rappresentanti di SOI, p. 97).

²¹⁷ “[...] è stato sostenuto che sin dall'inizio della ricerca clinica su Avastin i ricercatori di Roche si fossero resi conto dei rischi collegati all'uso oftalmico di Avastin. Questo non è in alcun modo sostenibile poiché il farmaco “all'inizio” veniva somministrato per via sistemica e gli effetti avversi non erano riconducibili alla somministrazione oculare. Infatti, lo stesso Ferrara (l'inventore di Avastin) pubblica a dicembre del 2002 un articolo [...] in cui sostiene che l'efficacia clinica della terapia antiangiogenica con bevacizumab (Avastin) è in corso di valutazione in diversi trials clinici di fase 3 per vari tipi di cancro e per la degenerazione maculare senile. Siamo già nel 2002 e di Lucentis il principale ricercatore di Genentech non parla, anzi dice che ci sono in corso studi di fase 3 su Avastin?” (doc. 489, p. 98). L'articolo richiamato, in particolare, è quello di Napoleone Ferrara, *Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Physiologic and Pathologic Angiogenesis: Therapeutic Implications*, in *Seminars in Oncology*, vol. 29, n. 6, 2002, pp. 10 ss.

²¹⁸ Cfr.doc. 489, p. 99.

rispettive condotte²¹⁹, che le obiezioni delle imprese Parti sulla limitata portata dell'inclusione del principio attivo bevacizumab nella WHO EM-List²²⁰. E' stato inoltre rilevato che molti sono i farmaci di Roche utilizzati *off-label*, ma che solo nel caso di Avastin il suo MAH, Roche, abbia tenuto un comportamento tanto sollecito nell'evidenziare gli eventi avversi: in particolare, è stato citato il caso di rituximab (nome commerciale Mabthera), il cui RCP – pur a fronte della ricorrenza di eventi avversi anche molto gravi derivanti da diffusi utilizzi fuori registrazione – non riporta alcuna indicazione espressa relativa a rischi per usi *off-label*²²¹.

175. Altroconsumo, infine, ha considerato infondate le deduzioni di Roche circa i profili di responsabilità del produttore da cui la società avrebbe inteso porsi al riparo, rilevando che: (i) nel corso del procedimento le imprese Parti non hanno richiamato nessun caso effettivo in cui nell'ambito della UE un produttore sia stato condannato per l'uso *off-label* di un proprio farmaco; (ii) la responsabilità in casi del genere ricade sul medico curante e non sul produttore, il quale può agevolmente difendersi sostenendo di non aver immesso in commercio il farmaco per l'uso *off-label*, in quanto non ne ha richiesto l'autorizzazione²²².

VI. VALUTAZIONI

VI.I Premessa

176. Le evidenze descritte dimostrano che Roche e Novartis, anche attraverso le controllate Roche Italia e Novartis Farma, hanno posto in essere una concertazione pervasiva e continuata volta a ottenere una “differenziazione” artificiosa dei farmaci Avastin e Lucentis, manipolando la percezione dei rischi dell'uso in ambito oftalmico di Avastin. Ciò è avvenuto con l'obiettivo di una illecita massimizzazione dei rispettivi introiti – introiti derivanti, nel caso del gruppo Novartis, dalle vendite dirette di Lucentis e dalla partecipazione del 33% detenuta in Roche, nel caso del gruppo Roche dalle *royalties* ottenute sulle stesse tramite la propria controllata Genentech – e un'incidenza diretta sull'equilibrio della spesa sanitaria, sia in ambito

²¹⁹ “[...] L'[AIC] non discende dal cielo delle Autorità preposte. L'autorizzazione deve essere chiesta. E l'intesa anticoncorrenziale tra Roche e Novartis, anche per il tramite di Genentech, controllata da Roche al 100%, consiste nel fatto di non averla chiesta [...]. Qui, in questa sede, la materia di disciplina del farmaco non è minimamente messa in discussione, non c'entra [...]” (doc. 489, verbale di audizione finale, intervento dei rappresentanti della Regione Emilia-Romagna, p. 108).

²²⁰ Cfr. doc. 489, pp. 110 ss.

²²¹ Cfr. doc. 489, p. 135.

²²² Doc. 489, verbale di audizione finale, intervento dei rappresentanti di Altroconsumo, pp 106 ss.

pubblico che privato. Le condotte delle imprese citate sono da ricondurre a un'intesa unica e complessa, contraria all'art. 101, lett. c), TFUE.

177. Premesso che, secondo i principi comunitari vigenti, l'Autorità ha piena competenza a valutare anche le condotte di soggetti operanti in Paesi non appartenenti all'UE²²³, nel tenere conto delle argomentazioni difensive delle imprese Parti si ritiene opportuno definire preliminarmente:

(A) lo scenario generale in cui va considerata l'intesa:

- A.1 la decisione di sviluppare due farmaci aventi il medesimo meccanismo d'azione (anti-VEGF), destinandoli ad applicazioni terapeutiche diverse per le quali sono state ottenute distinte registrazioni in AIC, risulta essere stata adottata da Genentech. Tale originaria decisione di differenziazione applicativa – da cui è dipesa la possibilità per l'impresa di ottenere in ambiti terapeutici distinti dei posizionamenti di prezzo dei prodotti non correlabili tra loro – non ha assunto rilevanza ai fini del presente procedimento;
- A.2 a valle di tale decisione di Genentech sono stati sottoscritti accordi verticali di licenza tra Genentech e Roche da un lato, Genentech e Novartis dall'altro, per la vendita di Avastin e Lucentis al di fuori degli USA;
- A.3 a causa di eventi su cui le imprese Parti non hanno potuto esercitare alcun controllo – segnatamente, lo sviluppo da parte di ricercatori indipendenti di applicazioni oftalmiche *off-label* di Avastin prima del lancio sul mercato di Lucentis per le medesime applicazioni *on-label* – entrambi i farmaci si sono trovati a competere tra di loro nel mercato dei farmaci per la cura di patologie della vista dovute a disordini vascolari oculari, così come definito da una domanda che si è in tal senso manifestata coerente a livello mondiale.

(B) i contenuti specifici dell'intesa:

- B.1 le condotte delle imprese Parti si sono ispirate ad una concertazione orizzontale finalizzata ad impedire che le applicazioni *off-label* di Avastin erodessero quelle *on-label* di Lucentis, dalle quali sia Roche che Novartis attendevano i propri maggiori utili. Si tratta di condotte che, pur

²²³ Infatti, “Gli articoli [101] e [102] si applicano agli accordi ed alle pratiche che sono in grado di pregiudicare il commercio tra Stati membri anche se una o più parti interessate sono situate al di fuori della Comunità. Gli articoli [101] e [102] si applicano indipendentemente dal luogo dove le imprese sono situate o l'accordo è stato concluso, quando gli accordi e le pratiche sono posti in essere all'interno della Comunità o hanno effetti all'interno della Comunità” (così Comunicazione della Commissione - Linee direttrici la nozione di pregiudizio al commercio tra Stati membri di cui agli articoli 81 e 82 del trattato, in GUUE C 101 del 27 aprile 2004, pp. 81 ss., punto 100).

presupponendo l'esistenza di rapporti verticali di licenza, si realizzano al di fuori degli stessi: basti considerare che sin dal 2007, all'interno del gruppo Novartis, si è constatato come ai sensi dell'Accordo G-N Novartis non avesse strumenti contrattuali per contrastare gli usi di Avastin in ambito oftalmico;

B.2 nell'ambito delle condotte orizzontali delle imprese Parti, emerse chiaramente dalle risultanze istruttorie, ai fini dell'applicazione dell'art. 101 TFUE risulta:

- (i) un piano condiviso volto a un'artificiosa "differenziazione" di Avastin e Lucentis, ottenuta manipolando la percezione dei rischi dell'uso in ambito oftalmico del primo per condizionarne la domanda. Tale manipolazione è stata perseguita da un lato tramite la produzione e diffusione di notizie in grado d'ingenerare preoccupazioni pubbliche sulla sicurezza degli usi intravitreali di Avastin, dall'altro con la minimizzazione dei risultati scientifici di studi comparativi indipendenti relativi all'equivalenza di Avastin e Lucentis in ambito oftalmico. In altri termini, in presenza di due farmaci equivalenti sotto ogni profilo in ambito oftalmico, le due imprese hanno artificialmente differenziato i prodotti, svalutando le contrarie acquisizioni scientifiche, al fine di promuovere il prodotto più costoso (Lucentis, inizialmente pari a 1.100 euro ad iniezione e poi sceso a 902 euro dal novembre 2012), dalle cui vendite derivano profitti per entrambe le società, e impedire, o comunque limitare, l'utilizzo di quello meno costoso (Avastin, pari a 81,64 euro per iniezione);
- (ii) un interesse congiunto dei gruppi Roche e Novartis relativamente alla modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di Avastin in corso presso EMA e a un auspicato conseguente invio di una comunicazione formale ai professionisti medici (DHCP), provocati dalle attività di Roche – in quanto Marketing Authorisation Holder (MAH) di Avastin, dunque unica impresa autorizzata a interventi di farmacovigilanza rispetto a tale farmaco – e direttamente funzionali al piano di cui al punto precedente;
- (iii) un coordinamento delle condotte mantenute dalle filiali italiane dei gruppi Roche e Novartis – avvenuto a mezzo di incontri diretti e scambi di email tra i vertici delle due imprese – per la gestione concertata di una serie di questioni più propriamente nazionali relative alla concorrenza tra Avastin e Lucentis in ambito oftalmico.

VI.II Il mercato rilevante

178. Con riferimento all'individuazione del mercato rilevante si rileva che per giurisprudenza costante, in casi d'intesa, questa è sempre successiva all'accertamento dell'illecito: ciò in quanto sono ampiezza e l'oggetto della stessa intesa a circoscrivere il mercato di riferimento, di modo che “*la definizione dell'ambito merceologico e territoriale nel quale si manifesta un coordinamento fra imprese concorrenti e si realizzano gli effetti derivanti dall'illecito concorrenziale è funzionale alla decifrazione del grado di offensività dell'illecito*”²²⁴.

179. Nel caso di specie, una pluralità di elementi induce a ritenere che il mercato rilevante del prodotto sia definibile come quello dei farmaci per la cura di patologie della vista dovute a disordini vascolari oculari. Al proposito, la documentazione istruttoria mostra come siano le stesse imprese Parti – oltre ai concorrenti nuovi entranti – a considerare Avastin e Lucentis in diretta concorrenza tra loro, raffrontandoli in termini di quote percentuali nel contesto di diversi mercati nazionali (v. *supra*, §§81 ss., tabelle 5 e 6). Dagli atti istruttori emerge, ad esempio, che Novartis analizza il mercato italiano considerando Avastin come suo principale concorrente, preoccupandosi dell'erosione di quota di mercato che il suo uso *off-label* produce su Lucentis²²⁵.

180. Anche nella prospettiva della interscambiabilità/sostituibilità dei prodotti dal punto di vista del consumatore – che, come noto, costituisce il criterio generale di definizione del mercato rilevante ai fini della disciplina antitrust²²⁶ – nella prassi medica diffusasi a livello mondiale Avastin e Lucentis vengono considerati tra loro terapeuticamente interscambiabili²²⁷. A definitiva conferma della perfetta ricomprendibilità di Avastin in ambito oftalmico e della “*normalità clinica*”²²⁸ del suo uso intravitreale, del resto, va ricordato come nell'aprile 2013 la WHO abbia inserito il suo principio attivo bevacizumab nella WHO EM-List quale (unico) farmaco anti-angiogenico destinato al trattamento di patologie della vista (v. *supra*, §75).

²²⁴ Cfr. *ex multis* Consiglio di Stato, sent. 9 febbraio 2011, n. 896, *Listino prezzi della pasta*, §18.

²²⁵ Doc. 141 (*supra*, §83).

²²⁶ V. da ultimo OECD Roundtable on Market Definition - Note by the European Union, DAF/COMP/WD(2012)28, 31 maggio 2012, pp. 3 ss. (http://ec.europa.eu/competition/international/multilateral/2012_jun_market_definition_en.pdf).

²²⁷ Secondo quanto riportato in audizione da un esperto medico, rappresentante di una Parte, “*in ambito medico per i farmaci che risultino per così dire in diretta concorrenza, in quanto riconosciuti dalla letteratura scientifico-clinica come equivalenti terapeutici, si parla non tanto di “sostituibilità” – termine che attiene alla possibilità per il farmacista di fornire al posto di un farmaco prescritto un altro, per puri fini di risparmio stabiliti dalla normativa vigente – quanto di “interscambiabilità”*” (Cfr. doc. 320, p. 5).

²²⁸ L'espressione è ripresa dal doc. 300, verbale di audizione di Aiudapds, p. 2.

181. A fronte di tali elementi, le deduzioni difensive, secondo cui la mancata registrazione nell'AIC di Avastin di usi oftalmici precluderebbe alla ricomprensione di tale prodotto nel medesimo mercato di Lucentis (*supra*, §160), appaiono prive di pregio. Ove, infatti, si accettasse la tesi che sono tali registrazioni a definire il mercato rilevante, si finirebbe per consentire alle imprese di stabilire i termini di comparabilità e sostituibilità dei diversi prodotti nell'ambito della valutazione antitrust delle rispettive condotte, con un sostanziale svilimento della funzione della domanda che rappresenta il meccanismo ordinario fondamentale di un'economia di mercato. Di fatto, nella prospettiva antitrust l'AIC rappresenta una barriera all'ingresso di un farmaco rispetto alla sua commercializzazione in generale, superata la quale i mercati rilevanti in cui il posizionamento del prodotto potrà essere valutato sono definiti dagli usi in concreto – tra cui quelli *off-label* – adottati nella prassi medica²²⁹.

182. In questa prospettiva, non è altresì condivisibile l'obiezione delle imprese Parti secondo cui la definizione di mercato rilevante adottata dall'Autorità si fonderebbe su prassi cliniche contrarie alla normativa di settore (*supra*, §165). L'Autorità, infatti, si limita a prendere atto dello scenario concorrenziale in cui le condotte d'impresa si realizzano, senza formulare giudizi sull'eventuale legittimità delle scelte riconducibili a consumatori e/o produttori, né tantomeno avallandole. Appare in ogni caso peculiare che proprio Roche Italia, la quale avanza tale obiezione, ha ammesso di aver effettuato ancora nell'anno 2013 vendite dirette di Avastin a cliniche private specializzate in cure oftalmiche, dunque nella piena consapevolezza delle applicazioni intravitreali *off-label* a cui tale prodotto sarebbe stato destinato²³⁰.

183. Tanto considerato in generale, sotto il profilo dei prodotti ricompresi nel medesimo mercato rilevante si considera che, per la cura delle diverse patologie riconducibili a disordini vascolari oculari, oltre ad Avastin e Lucentis esistono altri farmaci anti-VEGF (Macugen e Eylea), nonché alcuni farmaci aventi differenti

²²⁹ Significative, al proposito, sono le considerazioni rinvenibili nella letteratura scientifica circa la ricorrente attitudine delle imprese farmaceutiche a ottenere per i propri farmaci una prima AIC per applicazioni anche molto limitate, selezionate in base alla relativa maggiore facilità di realizzazione dei test clinici e/o maggior speditezza delle procedure amministrative di approvazione, al fine di avviare il prima possibile le attività di commercializzazione del prodotto facendo affidamento proprio sulla possibilità immediata di ulteriori usi *off-label* (cfr. Adriane Fugh-Berman & Douglas Melnick, *Off-Label Promotion, On-Target Sales*, in *PLoS Medicine*, vol. 5, n. 10, 2008, p. 1433, <http://www.plosmedicine.org/article/fetchObject.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.0050210&representation=PDF>).

²³⁰ Doc. 430 (v. *supra*, §108).

meccanismi d'azione (Visudyne, Ozurdex). Tuttavia, (i) Visudyne e Macugen sono per comune opinione solo limitatamente sostituibili ad Avastin e Lucentis in termini di efficacia, (ii) Ozurdex trova applicazione predominante (nonché l'unica registrata) nella cura della RVO, ovvero una maculopatia assai meno diffusa rispetto a AMD e DME, (iii) Eylea è stato introdotto sul mercato italiano assai di recente (maggio 2013) e per il trattamento di una sola patologia, la AMD, pertanto non ha potuto esercitare alcuna pressione concorrenziale sui prodotti oggetto di istruttoria.

184. Per quanto concerne la dimensione geografica del mercato, le peculiarità sotto il profilo normativo-regolamentare della disciplina nazionale dei farmaci fanno ritenere che essa corrisponda al territorio italiano. D'altro canto, sono le stesse imprese Parti che, nel considerare i rapporti di concorrenza tra i diversi farmaci impiegati in ambito oftalmico, fanno espresso riferimento a un “*caso Italia*”²³¹, e anche i dati commerciali contenuti nei documenti interni delle imprese, come già visto, risultano regolarmente riferiti a singoli Stati UE.

185. In una prospettiva economica e di consumo, dai dati a disposizione emerge che il valore del mercato sia cresciuto costantemente nel corso degli ultimi sei anni, fino a corrispondere nel 2012 a un valore complessivo pari a oltre 100 milioni di euro. Per quanto riguarda il 2013, si osserva una rilevante variazione del valore del mercato: infatti, proiettando su tutto l'anno il dato del primo quadrimestre, il valore complessivo del mercato rilevante corrisponde a quasi 140 milioni di euro, con un incremento da ritenersi in gran parte dovuto all'espansione commerciale di Lucentis a scapito di Avastin.

²³¹ Doc. 166 (v. *supra*, §113).

Tabella 10

STIME DI VENDITA DEI PRINCIPALI FARMACI – VALORE (mio. euro)						
	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Avastin	6,9	14,8	26,1	33,6	33,5	40,3
Lucentis	1,5	[10-20]	[10-20]	[30-40]	[40-50]	[50-60]
Macugen	3,0	2,5	2,9	2,3	2,7	0,9
Ozurdex	--	--	--	--	0,7	2,7
Visudyne	11,9	5,7	4,3	3,8	3,1	2,9
totale	23,3	[30-40]	[50-60]	[70-80]	[80-90]	[100-110]

	2013-1Q	2013-TOT
Avastin	12,7	38,1
Lucentis	30,5	91,5
Macugen	0,2	0,6
Ozurdex	1,5	4,5
Visudyne	0,9	2,7
totale	45,8	137,4

Fonte: elaborazione su dati IMS (doc. 340), Novartis (doc. 355)

186. Dalla tabella si evince, più dettagliatamente, che: (1) le quote di mercato di Lucentis hanno avuto una progressione elevatissima e costante; (2) nel passaggio dal 2011 al 2012, e – assunte le proiezioni sopra riportate – dal 2012 al 2013, Lucentis ha incrementato le proprie quote di mercato rispettivamente del 24% e 61%; (3) le quote di mercato di Avastin, risultate in crescita costante fino al 2010, trovano nel 2011 un primo arresto, che dopo una ripresa avvenuta nel 2012 si sostanzia in una significativa diminuzione sulle proiezioni del 2013; (4) le quote congiuntamente detenute da Roche e Novartis con i prodotti Avastin e Lucentis sono arrivate nel 2011 a superare il 90% e nel 2012 a sfiorare il 95%.

Figura 3 (andamento delle vendite in valore)

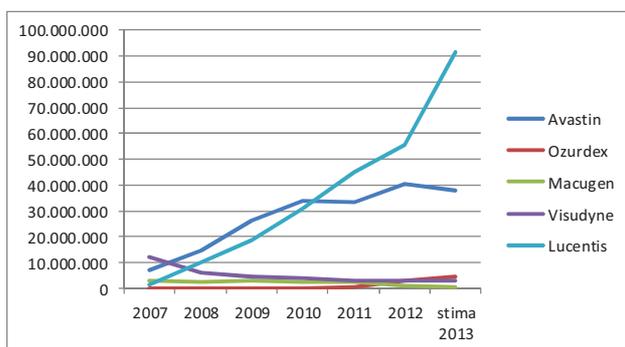


Figura 4

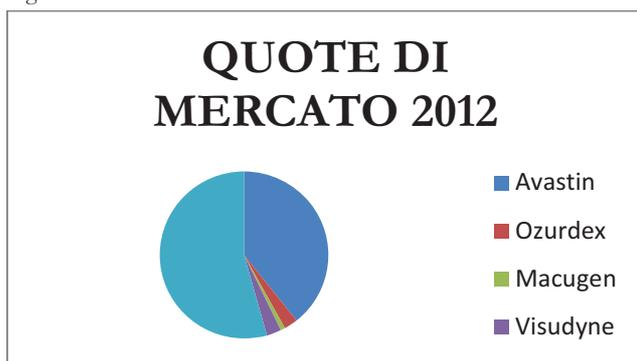
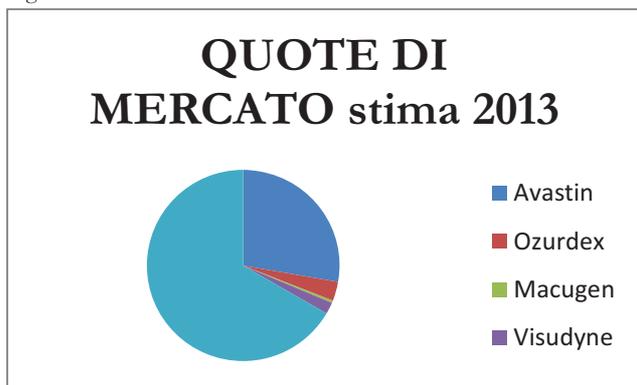


Figura 5



187. Il numero di persone in Italia destinatari di cure per disturbi vascolari dell'occhio è superiore al mezzo milione (*supra*, tabella 7) e potenzialmente ancora più ampio, come, secondo quanto già riportato, risulta da una stima di Novartis che indica in circa un milione i soggetti a rischio della sola AMD (*supra*, §157).

VI.III Qualificazione e restrittività dell'intesa

188. In linea con le fondamentali avvertenze secondo cui l'esistenza di un'intesa va accertata attraverso “*un apprezzamento organico della valenza propria del complesso indiziario raccolto*”²³², quanto riportato nelle risultanze istruttorie appare rappresentare un complesso di elementi di prova gravi, univoci, concordanti e narrativamente congruenti²³³ per la dimostrazione di un'intesa anticoncorrenziale, contraria all'art. 101 TFUE, realizzata attraverso un coordinamento delle condotte commerciali dei gruppi Roche e Novartis. Tale intesa ha avuto per oggetto un'illecita ripartizione del mercato e ha trovato concreta attuazione, determinando effetti in termini di

²³² Così TAR Lazio, sent. 30 novembre 2005, n. 12726, *Sisal c. Autorità garante della concorrenza e del mercato* (caso *Lottomatica/Sisal*).

²³³ Cfr. Consiglio di Stato, sent. 24 settembre 2012, n. 5067, *Acea-Suez Environnement/Publiacqua*.

condizionamento delle scelte terapeutiche dei medici e delle conseguenti politiche di acquisto dei farmaci Avastin e Lucentis, nell'ambito delle attività sanitarie sia pubbliche che private.

189. Più specificamente, dalla documentazione istruttoria emerge l'esistenza di un'intesa orizzontale unica e complessa, realizzatasi attraverso una pluralità di condotte concertate delle imprese Parti in ordine alla "differenziazione" artificiosa dei due prodotti, avvenuta enfatizzando i profili di sicurezza relativa all'uso intravitreale di Avastin attraverso la produzione e diffusione di informazioni miranti a condizionare le scelte dei medici cui competono le decisioni terapeutiche e la scelta dei relativi farmaci. Tali comportamenti hanno riguardato anche le reazioni da tenere nei confronti di una pluralità di soggetti (organi di stampa, interlocutori di settore, fino allo stesso legislatore nel momento in cui era stata tentata l'introduzione di una normativa volta a sostenere gli usi oftalmici di Avastin). In linea con i principi stabiliti dalla giurisprudenza, le condotte "*valutate nel loro insieme, evidenziano un unico illecito anticoncorrenziale consistente in un coordinamento fondato non su scelte autonome attuate in un contesto realmente competitivo, ma su interessi coordinati*"²³⁴.

190. Le imprese Parti affermano che la fattispecie sarebbe riconducibile a quella delle intese verticali, in quanto tra esse intercorrerebbero rapporti contrattuali di licenza – rispettivamente tra Genentech e Roche per la distribuzione di Avastin (Accordo G-R), tra Genentech e Novartis per la distribuzione di Lucentis (Accordo G-N). La tesi non è condivisibile. Essa, infatti, confonde profili giuridici differenti: (i) la pacifica esistenza di un rapporto verticale di licenza tra Genentech e Novartis per il farmaco Lucentis, cui si applica la richiamata disciplina comunitaria sugli accordi di trasferimento di tecnologia per l'accertamento della legittimità concorrenziale del medesimo rapporto²³⁵, e (ii) l'accertata ricorrenza di rapporti orizzontali tra Roche e Novartis volti a condizionare le applicazioni oftalmiche del farmaco Avastin per compromettere la concorrenza esistente tra quest'ultimo e Lucentis.

191. Di fatto, la concertazione orizzontale che ha interessato Roche e Novartis esorbita senz'altro dai normali rapporti ricorrenti in generale tra licenzianti e licenziatari, e nello specifico da quelli riconducibili ai rispettivi rapporti verticali con

²³⁴ Cfr. Consiglio di Stato, sent. 9 febbraio 2011, n. 896, cit..

²³⁵ Cfr. Commissione UE, *Linee direttrici sull'applicazione dell'articolo 81 del trattato CE agli accordi di trasferimento di tecnologia*, 2004/C101/02, punto 7.

Genentech. A conferma di ciò, è sufficiente considerare come siano state le stesse imprese a preoccuparsi dell'inidoneità delle relazioni di licenza esistenti per evitare che gli usi *off label* di un Avastin erodessero le vendite di Lucentis. Già nel 2007, quando Lucentis viene introdotto in Italia per il trattamento dell'AMD, Novartis constata infatti che gli strumenti contrattuali – leggi l'Accordo G-N stipulato con Genentech – non sono in tal senso utilizzabili: “*poco possiamo fare dal punto di vista contrattuale*”, e ciò precisamente perché Avastin “*non è il nostro prodotto*”²³⁶.

192. A fronte di ciò, le imprese Parti hanno dunque instaurato una cooperazione orizzontale, volta a condizionare collusivamente le preferenze di consumo dei soggetti responsabili delle scelte terapeutiche. Di qui l'interesse congiunto dei gruppi Roche e Novartis alle attività di Roche – unico soggetto in tal senso formalmente legittimato, in quanto MAH di Avastin per l'UE – presso le agenzie del farmaco, in particolare con l'avvio nel giugno 2011 presso EMA della procedura per ottenere la modifica del RCP di Avastin, e il conseguente attivismo sia nel far circolare comunicazioni mirate ai professionisti medici che nel diffondere, a un livello pubblico più generale, informazioni volte ad “*aumentare l'incertezza intorno alla sicurezza di Avastin*”²³⁷.

Oggetto dell'intesa

193. L'intesa ha ad oggetto la condivisione della strategia di artata “differenziazione” dei farmaci Avastin e Lucentis per il contrasto all'uso *off-label* del primo in ambito oftalmico. La documentazione istruttoria mostra uno scambio di mail tra i vertici delle filiali nazionali di Roche e Novartis – risalente al maggio 2012, ovvero nel pieno del percorso atteso da Roche per l'ottenimento delle modifiche della RCP di Avastin da parte di EMA – ove espressamente ci si consulta sugli esiti della concertazione, ricollegandoli proprio a tali modifiche attese: “*a che punto siamo con le attività di “differenziazione” dei 2 prodotti? La modifica in scheda tecnica? [RCP]*”²³⁸. Al riguardo si noti che, da un lato, sono le stesse imprese Parti ad utilizzare il termine “differenziazione”, dall'altro il tenore del documento mostra che la cooperazione sul punto è risalente nel tempo.

²³⁶ Doc. 170 (*supra*, §98).

²³⁷ Doc. 138, Cd-18 (*supra*, §115).

²³⁸ Doc. 32 (*supra*, §104).

194. La mail appena citata, per di più, è la risposta di Roche Italia a una sollecitazione ricevuta da Novartis Farma, che aveva segnalato la copertura mediatica ottenuta da una conferenza stampa tenuta dalla capogruppo Roche subito dopo la pubblicazione dei risultati a due anni dello studio CATT, con l'espressa speranza di un rilancio in Italia della notizia: tale conferenza era stata infatti riportata da uno dei più diffusi quotidiani al mondo con l'eloquente titolo "*il CEO di Roche dice che Lucentis è il miglior farmaco per la cura della vista, non Avastin*"²³⁹. Nel suo complesso, tale documento dimostra con ogni evidenza l'interazione tra i due gruppi sia a livello di case madri che di filiali nazionali, nonché i concreti esiti dell'intesa nell'ottenere un'amplissima diffusione pubblica di notizie funzionali all'auspicata differenziazione.

195. La documentazione istruttoria dà altresì ampio conto di una comune volontà dei concorrenti di condizionare la specifica conoscenza e percezione dei diversi prodotti da parte degli operatori medici circa la sicurezza di un prodotto, ovvero quella che viene tipicamente considerata la primaria condizione di accesso e permanenza di un farmaco sul mercato. In questo senso, l'intesa ha mirato a ridurre la domanda, e quindi le quantità vendute, di un prodotto meno costoso (Avastin) a favore del più costoso prodotto concorrente (Lucentis) attraverso il condizionamento dei soggetti responsabili delle scelte terapeutiche, i quali, se non sono necessariamente sensibili ad aspetti di prezzo, risultano senz'altro attenti ai profili della propria responsabilità professionale²⁴⁰.

196. L'obiettivo di condizionare la domanda è stato in particolare perseguito "*generando e comunicando preoccupazioni per la sicurezza di Avastin*", col ricorso a una complessa strategia mediatica comprensiva addirittura della produzione e mirata diffusione di informazioni scientifiche a proprio vantaggio tramite "*convegni, finanziamento di pubblicazioni di revisioni degli studi comparativi, articoli sul ranibizumab come tx in pazienti con co-morbidità*"²⁴¹: merita rilevare come, secondo SOI, la campagna sulla

²³⁹ Doc. 32 (*supra*, §105).

²⁴⁰ In proposito, chiara è nel settore farmaceutico la consapevolezza del ruolo centrale del professionista medico nella determinazione della domanda e nelle peculiari caratteristiche di tale agente decisore: "*the demand for pharmaceuticals is affected by the unique structure of the market. Traditionally, in this market, those who make decisions about drug use neither pay for them nor consume them. Prescribers make decisions on behalf of patients (the agency relationship), but are not involved in the consequences of their decisions. Consumers, on the other hand, are not decision makers, and frequently they, too, are insulated from the economic burden of the product's costs by health insurance*" (così Stuart Schweitzer, *Pharmaceutical Economics and Policy*, Oxford-New York 2007, p. 117). Sul ruolo fondamentale della sicurezza di un prodotto (anche) per la sua posizione di mercato v. Patricia Danzon, *Regulation of the biopharmaceutical industry*, in Roger Van den Bergh, Alessio Paces (a cura di), *Regulation and Economics*, Cheltenham 2012, p. 607.

²⁴¹ Doc. 163 (*supra*, §111). In maniera simile v. pure doc. 138, Cd-18 (*supra*, §115).

pericolosità di Avastin sia stata in tal senso addirittura “*martellante*” (*supra*, §173). Tutto ciò è avvenuto nella condivisa consapevolezza che le modifiche al RCP – incentrate su un “*extra wording*”²⁴², cioè un’accentuazione strategica dei profili di rischio degli usi oftalmici di Avastin che il professionista medico è tenuto a prendere in considerazione nelle sue scelte terapeutiche – erano strumentali a differenziare i prodotti a vantaggio di Lucentis in ambito oftalmologico, e consentivano al meglio di “*fare leva sui dati di sicurezza e le dichiarazioni dei regolatori contro l’uso intraoculare fuori licenza di bevacizumab per l’AMD al fine di evitare l’erosione off-label*”²⁴³.

197. Si noti ancora, nel documento precedentemente citato, l’utilizzo da parte di Novartis del termine “*genera[re]*”. Esso, in effetti, mostra con particolare chiarezza come si sia inteso creare *ex novo* problematiche relative alla sicurezza degli usi del farmaco, problematiche che evidentemente non sussistevano già di per sé nei termini desiderati. Similmente, in un altro documento sempre Novartis provvede a dettagliare il compito delle filiali nazionali nel senso di “*produrre e diffondere proattivamente e in tempo utile materiale aggiornato su rapporti relativi a eventi avversi di Avastin per usi fuori licenza*”²⁴⁴.

198. Si consideri anche con quanta attenzione Novartis Farma segua ed espressamente richieda al concorrente Roche Italia, che poi si adopera per mettere diligentemente in pratica, la necessità di effettuare un’informazione “*proattiva che sottolinei aspetti etici e rischi professionali degli oftalmologi che utilizzano il farmaco off-label*”²⁴⁵. Tutto ciò risulta evidentemente mirato a sfruttare a vantaggio delle vendite di Lucentis i timori dei medici circa l’insorgenza di profili di responsabilità professionale in caso di applicazioni oftalmiche di Avastin, nell’ambito di un contesto normativo già di per sé assai controverso e tale dunque da predisporre gli operatori ad atteggiamenti di cautela rispetto a condotte – quali per l’appunto l’uso di farmaci *off-label* – di più complessa disciplina (*supra*, §§30 ss.).

199. La strategia di Roche e Novartis è stata posta in essere nonostante le imprese fossero consapevoli della scarsità e discutibilità dei dati sugli eventi avversi derivanti dell’uso *off-label* di Avastin. Tale questione è ben dimostrata dalle perplessità sollevate all’interno di Roche Italia dallo stesso responsabile della farmacovigilanza rispetto alla significatività statistica dei dati registrati da prendere a sostegno

²⁴² Doc. 32 (*supra*, §123).

²⁴³ Doc. 166 (*supra*, §112). V. pure doc. 32; doc. 117bis (*supra*, §122).

²⁴⁴ Doc. 163 (*supra*, §112).

²⁴⁵ Doc. 40 (*supra*, §128).

dell'avvertenza da indirizzare ai medici oftalmologi (c.d. DHCP): un'avvertenza, per di più, “*molto simile*” a quella già distribuita nel 2009²⁴⁶, e di cui non s'intende dunque la nuova utilità sotto il profilo medico. D'altra parte, sono numerosi i documenti agli atti che indicano la precisa volontà di Roche Italia d'inviare la nuova DHCP nonostante il parere contrario di EMA, sulla base di motivazioni tipicamente economiche anziché di sicurezza: “*facendo perno sulla legge 648 e sulle ragioni economiche che spingono gli oftalmologi a prescrivere Avastin forse riusciamo a convincere Basilea*”²⁴⁷.

200. Significativamente, le attività e le consultazioni reciproche dei due concorrenti s'intensificano con la pubblicazione avvenuta nel maggio 2011 dei risultati a un anno del CATT, ovvero del primo studio comparativo di Avastin e Lucentis da cui è emersa una sostanziale equivalenza terapeutica dei due farmaci. Si assiste a questo punto ad una complessa opera da parte di Roche e Novartis volta a minimizzare i risultati di tali studi: che, poi, le condotte siano state in tal senso poste in essere e risultate pienamente idonee agli obiettivi dell'intesa viene confermato (i) dalle considerazioni dell'a.d. di Novartis Farma con altri alti dirigenti della capogruppo Novartis, secondo cui la pubblicazione dei primi esiti della ricerca indipendente è stata resa un “*non evento*”²⁴⁸; (ii) dalle ulteriori considerazioni interne alla capogruppo Novartis sulla necessità di gestire “*la nuova ondata di studi comparativi (IVAN, CATT2 ecc.)*” in linea con “*quanto appreso dal lancio del CATT1*”²⁴⁹.

201. Gli studi comparativi – in primo luogo il CATT, finanziato dall'istituto superiore di sanità degli USA, e l'IVAN finanziato dal SSN inglese, cui hanno fatto seguito almeno altre tre ricerche indipendenti sviluppate in Austria (MANTA), Francia (GEFAL) e Norvegia (LUCAS)²⁵⁰ – proprio perché indipendenti e dunque non controllabili dalle imprese Parti sono stati percepiti come un momento fondamentale nella questione Avastin/Lucentis. Ciò si evince in maniera netta dalle preoccupazioni di Novartis, sollevate in alcune ricerche di mercato, circa il venir meno a seguito di tali studi di uno dei principali elementi di differenziazione allo stato esistenti a vantaggio di Lucentis, ovvero la disponibilità pubblica di dati relativi all'uso in ambito oftalmico, con una conseguente “*maggior confidenza in Avastin*” da parte dei medici²⁵¹.

²⁴⁶ Doc. 24 (*supra*, §106).

²⁴⁷ Doc. 46, mail del 17 settembre 2012.

²⁴⁸ Doc. 184 (*supra*, §116).

²⁴⁹ Doc. 179 (*supra*, §115).

²⁵⁰ Doc. 489, p. 98 (*supra*, §74).

²⁵¹ Doc. 355, all. 4.4; doc. 355, all. 4.10 (*supra*, §117).

202. In questa prospettiva va considerato come Roche, nel richiedere a EMA la modifica del RCP di Avastin, abbia fatto perno su una lettura “allarmistica” di alcuni dati desumibili (oltre che da alcuni studi finanziati dal gruppo Roche²⁵²) dallo studio indipendente CATT, con l’evidente obiettivo di distorcerne la percezione nella comunità medica. Come già visto, tuttavia, EMA ha ritenuto di non condividere tale prospettazione, rilevando nel suo Avastin Report che le asserite differenze di rischi tra Avastin e Lucentis non sussistevano (*supra*, §70).

203. Le imprese Parti sostengono che l’eventuale intesa non avrebbe oggetto illecito, poiché le stesse si sarebbero limitate ad ottemperare a disposizioni normative, nazionali e comunitari (*supra*, §§162 ss.), che impongono obblighi di farmacovigilanza. Al proposito, si rileva in primo luogo che il rispetto della legge non richiede certo un coordinamento quale quello riscontrato tra i gruppi Roche e Novartis. In secondo luogo, è importante richiamare come, proprio in ambito farmaceutico, il Consiglio di Stato ha di recente precisato che i comportamenti d’impresa “*pur concretando, se presi singolarmente, l’esercizio di facoltà astrattamente previste dall’ordinamento, anche di settore*”, possono configurare fattispecie anticoncorrenziali, in quanto ciò che rileva – sotto il profilo antitrust – non è l’astratta legittimità di una condotta, ma l’uso che di una determinata facoltà o diritto viene fatto, potendo risultare illecito un uso strumentale, non coerente con il fine per il quale l’ordinamento lo riconosce.²⁵³

204. Ancora, l’invocata preoccupazione di rispettare gli obblighi di legge appare contraddetta anche dal più generale comportamento del gruppo Roche. Nel corso dell’istruttoria è in effetti emerso che il ricorso a usi diversi da quelli indicati in AIC è molto ampia pure per altri farmaci di Roche, con frequenti eventi avversi anche gravi, ma la società sarebbe stata particolarmente sollecitata a segnalarne i rischi solo nel caso di Avastin, provocando una modifica del relativo RCP con l’indicazione di rischi riconducibili a usi espressamente non registrati²⁵⁴. In proposito, appare infine opportuno rammentare come sia tuttora pendente presso l’EMA un procedimento relativo a gravi omissioni degli obblighi di farmacovigilanza sugli usi più propriamente *on-label* di numerosi farmaci di Roche, tra cui lo stesso Avastin (*supra*, §109).

²⁵² Cfr. doc. 342, p. 18.

²⁵³ In proposito, da ultimo, v. Consiglio di Stato, sent. 12 febbraio 2014, n. 693, *Pfizer*, in cui le (astrattamente legittime) facoltà di sfruttamento della titolarità di un brevetto sono state ritenute connotate da un palese e insistito intento anticoncorrenziale, qualificato anche in termini di abuso del diritto.

²⁵⁴ Doc. 489 (*supra*, §174).

205. Le imprese Parti affermano poi la necessità di tutelarsi rispetto a profili di responsabilità del produttore. Al riguardo, vanno in primo luogo richiamate le considerazioni espresse dal Ministero della Salute, secondo cui quanto avvenuto nella vicenda Avastin è stato *“assolutamente inusuale, dal momento che, per quanto a conoscenza del Ministero, in applicazione della disciplina europea in sede di rilascio dell’autorizzazione all’[AIC] o di aggiornamento della stessa vengono generalmente approvati fogli illustrativi e RCP contenenti la descrizione di rischi e effetti indesiderati riferibili esclusivamente agli usi autorizzati di quel medicinale”*, aggiungendo che, sotto lo specifico profilo giuridico della responsabilità del produttore, *“la questione è particolarmente delicata poiché, a fronte di un simile precedente, potrebbe essere affermata l’esigenza di procedere a una revisione degli RCP di tutti i farmaci in commercio per inserire avvertenze concernenti tutti gli usi off-label noti, al fine di evitare possibili rischi di richieste di risarcimento civile alle imprese in caso di danni derivanti da impieghi che non siano stati espressamente esclusi”*²⁵⁵.

206. D’altra parte, nel corso del procedimento nessuna delle imprese Parti ha prodotto evidenze relative a casi in cui, nell’ambito dell’UE, una responsabilità in tal senso sia già stata accertata, mentre la disciplina vigente in materia di responsabilità del produttore tanto a livello comunitario che nazionale consente un’agevole difesa ai produttori tramite l’eccezione di non aver messo in circolazione il prodotto ai fini del suo utilizzo *off-label*²⁵⁶. Al proposito, anche in dottrina è già stata espressamente esclusa la configurabilità di una responsabilità dell’impresa farmaceutica per usi *off-label* di propri prodotti²⁵⁷.

207. Sempre rispetto alle questioni di sicurezza legate agli usi oftalmici *off-label* di Avastin, nel ribadire come le valutazioni dell’Autorità attengano nel caso di specie esclusivamente alle condotte commerciali d’impresa in una prospettiva antitrust, e pertanto le questioni mediche in discorso sono state considerate solo in quanto impiegate strumentalmente dalle stesse imprese nell’ambito della loro intesa, merita rilevare come siano stati i comitati scientifici sia di EMA che di WHO a stabilire che, da un lato, i rischi oftalmici sono riconducibili (non al prodotto in sé, quanto) alle sue modalità di somministrazione, comune ad entrambi i farmaci, dall’altro i rischi

²⁵⁵ Cfr. doc. n. 3, verbale di audizione presso il Ministero della salute, p. 5.

²⁵⁶ Doc. 489 (*supra*, §175).

²⁵⁷ “[...] si deve altresì escludere che il danno causato da un farmaco prescritto *off label* possa radicare una responsabilità dell’impresa per prodotto difettoso [...] Si può, infatti, ritenere che ricorrano in tali casi le circostanze di esclusione della responsabilità di cui all’art. 118 del d.lgs. 206/2005” (Fausto Massimino, *Recenti interventi normativi e giurisprudenziali in materia di prescrizione dei farmaci off label* cit., pp. 1117-1118).

sistemici risultano comuni all'intera categoria dei farmaci anti-VEGF impiegati in ambito oftalmico.

208. Dalla documentazione istruttoria risulta infatti che, a fronte della specifica richiesta di Roche di modificare la sezione 4.8 (effetti indesiderati) del RCP di Avastin, EMA ha ritenuto opportuno procedere alla modifica “*solo*”²⁵⁸ della diversa sezione 4.4 (avvertenze e precauzioni d'uso) del RCP, e ciò proprio per segnalare la specificità delle applicazioni a mezzo d'iniezione intravitreale, cui conseguono rischi di possibili infezioni²⁵⁹; successivamente, EMA ha quindi determinato una modifica anche al RCP di Lucentis per evidenziare i rischi sistemici propri di tutti i farmaci anti-angiogenici (*supra*, §§70 ss.).

209. Il comitato scientifico di EMA, più in dettaglio, ha espressamente considerato nel suo Avastin Report che “*non ci sono evidenze che bevacizumab sia sistematicamente più insicuro di ranibizumab e viceversa*”²⁶⁰, e, nel Lucentis Report, che i dati analizzati “*erano insufficienti a giustificare un'avvertenza differente che dia l'impressione che Lucentis sia più sicuro rispetto ad altri trattamenti anti-VEGF sotto il profilo degli eventi avversi sistemici*”²⁶¹. Non a caso tutto ciò è stato percepito con grande preoccupazione da Novartis (così vanno lette l'affermazione, di poco precedente all'adozione del Lucentis Report, secondo cui “*una decisione EMA che prevedesse il rischio di classe potrebbe riaprire i giochi*”²⁶², nonché alcune considerazioni immediatamente successive²⁶³), proprio perché vanificante il piano di “differenziazione” previsto nell'ambito dell'intesa con Roche a vantaggio di Lucentis.

210. Dal canto suo, di recente, il comitato di esperti responsabile della decisione di inserimento di bevacizumab nella WHO EM-List ha espresso la necessità di

²⁵⁸ “[...] Therefore the CHMP concluded that the update of section 4.8 as proposed by the MAH is not acceptable and only the section 4.4 of the SmPC should be updated as described above.” (Avastin Report: *supra*, nota 71).

²⁵⁹ Si tratta, tipicamente, di endoftalmiti, non a caso ricorse anche nel caso di Lucentis (come si legge nella sezione 4 del suo RCP), che con Avastin condivide la modalità di somministrazione – attraverso estrazione da flacone verso siringa monouso – e i conseguenti possibili rischi di contaminazione nelle fasi di preparazione.

²⁶⁰ Doc. 315/Atch. 4/33.22 (*supra*, nota 71).

²⁶¹ Doc. 315/Atch. 8/14.10 (*supra*, nota 74).

²⁶² Doc. 147, mail del 28 dicembre 2012.

²⁶³ Tali affermazioni, in particolare, sono state espresse nella riunione del 21 gennaio 2013 di un comitato denominato *Market Access Committee* e composto dai più alti dirigenti di Novartis Farma, dove “*Major challenges and risks raising from SmPC review were discussed. The new SmPC is expected to become effective in March. Although the wording per se is not significantly different, the most important element is the CHMP position, which considers the 3 VEGF-I identical in terms of efficacy and safety profile. This is reflected in a class-label safety statement concerning systemic effects which will be the same in the SmPC for all 3 products, as well as the removal of any link between the systemic adverse events and the reduction in the levels of circulating VEGF. The CHMP position is not included in the EPAR published on the EMA website, but is included in the Assessment Report which may be made available upon request*” (doc. 138, Cd-4).

adottare precauzioni (non per l'uso del farmaco in sé, bensì) per la sua somministrazione con iniezione intravitreale²⁶⁴, in linea con quanto già emerso nel corso del procedimento, secondo cui “*gli eventi avversi a livello locale [cioè non sistemico] che sono stati portati all'attenzione delle varie agenzie del farmaco sono figli dell'iniezione, non del prodotto iniettato*”²⁶⁵.

211. Con riferimento alla WHO EM-List e al suo recepimento degli usi oftalmici di Avastin, le imprese Parti hanno inteso sminuirne la rilevanza sostenendo che il documento avrebbe una mera funzione di orientamento per i soli paesi in via di sviluppo (*supra*, §164). Tale obiezione, oltre a sollevare serie perplessità in ordine alla percezione nelle imprese Parti delle priorità sanitarie mondiali, è priva di fondamento. La WHO EM-List, infatti, viene redatta comprendendo i farmaci ritenuti più efficaci e sicuri, nonché efficienti sotto il profilo dei costi: l'aspetto economico non rileva ai fini della scelta della WHO di inserire o meno un farmaco nella lista, quanto piuttosto come auspicio che anche i farmaci costosi in essa inclusi diventino accessibili per tutti i bisognosi di cure²⁶⁶. Del resto, risulta che anche per il (ben più caro) principio attivo di Lucentis, ranibizumab, sia stato di recente richiesto l'inserimento nella WHO EM-List²⁶⁷.

212. Le imprese Parti hanno altresì richiamato alcune prese di posizione da parte di agenzie del farmaco nel mondo che avrebbero contrastato gli usi oftalmici di Avastin. Al riguardo, le obiezioni risultano inconferenti. Tutte le pronunce delle autorità nazionali richiamate da Roche (Francia, Belgio, Svezia) sono infatti antecedenti all'adozione da parte di EMA del documento (Avastin Report) che, come già visto, ha affermato l'equivalenza tra Avastin e Lucentis: pertanto, le pronunce di tali agenzie nazionali risultano essere state superate da quella dell'agenzia europea del farmaco. Le allegazioni di Novartis (*supra*, nota 203), dal

²⁶⁴ cfr. WHO, *Summary of the report of the 19th meeting of the WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines*, 8-12 aprile 2013, p. 3 (http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/19/EC19_Executive_summary_Final_web_8Jul2013.pdf).

²⁶⁵ Doc. 298, verbale di audizione della Regione Emilia-Romagna, p. 5 (dichiarazioni del dott. Nicola Magrini, responsabile dell'Area valutazione del farmaco presso l'Agenzia sanitaria e sociale regionale).

²⁶⁶ Cfr. WHO, *WHO Model Lists of Essential Medicines* 18a ed., aprile 2013, p. 33 (http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/18th_EML_Final_web_8Jul13.pdf). Con riferimento al ruolo della considerazione dei costi di un farmaco, è già stato rilevato nella letteratura di settore come “*in 2002, WHO completed a rigorous overhaul of the process to update the Model List. An important change was that affordability changed from a precondition into a consequence of the selection. [...] Under the new definition, 12 antiretroviral medicines for HIV/AIDS were listed, irrespective of high cost. Their listing now implies that these medicines should become affordable to all patients who need them*” (cfr. Hans Hogerzeil, *The concept of essential medicines: lessons for rich countries*, in *British Medical Journal*, n. 329, 2004, pp. 1169 ss.).

²⁶⁷ Doc. 489, verbale di audizione finale, intervento dei rappresentanti della Regione Emilia-Romagna, p. 127.

canto loro, attengono a interventi di soggetti diversi dalle agenzie del farmaco, oppure aventi finalità non sanitarie (è il caso, per esempio, dei documenti dell'Ombudsman del Parlamento finlandese, oppure dell'autorità tedesca in materia di copertura assicurativa delle spese sanitarie).

213. Tra Roche e Novartis è avvenuta la condivisione di importanti scelte strategiche anche mediante il continuo aggiornamento in ordine agli interventi attesi da EMA a seguito delle richieste di Roche. Infatti, risulta che: (1) Roche aveva predisposto un dettagliato cronoprogramma di attività, poi disatteso a causa delle inaspettate e ripetute richieste di chiarimenti del comitato scientifico di EMA²⁶⁸; (2) Novartis era a conoscenza della scansione di attività effettuate e attese, avendo discusso diffusamente sin dall'inizio del 2012 della prospettiva di utilizzare in maniera strategica la modifica del RCP e l'invio di una DHCP – prerogativa, vale ricordarlo, esclusiva di Roche in quanto MAH di Avastin – per difendere/migliorare la posizione commerciale di Lucentis²⁶⁹.

214. Alla prospettiva di tale utilizzo, nel piano di lavoro prodotto nel marzo 2012 da un gruppo di alti dirigenti di Novartis è espressa la raccomandazione di adottare “una comunicazione mirata”, in quanto “un’ampia campagna di comunicazione ha alti rischi di essere controproducente per Novartis”²⁷⁰. Simile avvertenza mostra la piena consapevolezza, da un lato, dell'idoneità delle proprie condotte a incidere sulle dinamiche commerciali relative ai prodotti Avastin e Lucentis all'interno del mercato rilevante del prodotto, dall'altro dell'opportunità di non attirare ulteriori attenzioni sulle condotte relative alla vicenda Avastin/Lucentis, condotte da tempo considerate molto discutibili sia nella stampa generalista che nel relativo dibattito sviluppatosi sulle più prestigiose riviste mediche internazionali (v. *supra*, nota 39).

215. In tale prospettiva va anche intesa, a livello nazionale, l'azione di sollecitazione di Novartis Farma nei confronti di Roche Italia per ottenere da questa – in quanto legittimata ad esporsi per Avastin sotto il profilo comunicativo – interventi di tipo “proattivo” consistenti nella circolazione di informative ai medici, interventi che vengono perseguiti nonostante il definitivo parere contrario rilasciato al riguardo dall'EMA²⁷¹. Il tutto, significativamente, in un contesto di rapporti dove appare normale per l'a.d. di Roche Italia considerare con la dirigenza della sua

²⁶⁸ Doc. 24; doc. 32 (*supra*, §123).

²⁶⁹ Doc. 179 (*supra*, §124).

²⁷⁰ Doc. 179 (*supra*, §124).

²⁷¹ Doc. 46 (*supra*, §126).

società che “*informiamo Novartis [sull'impossibilità di inviare una comunicazione formale ai medici] e poi decidiamo come procedere*”²⁷².

216. Vanno precisamente ricordati, inoltre, i continui contatti tra i vertici di Roche Italia e Novartis Farma nel momento in cui, a causa della crescita dei costi sociali dovuti al passaggio all'uso esclusivo di Lucentis, la situazione in Italia si fa più difficile. Nella logica complessiva della concertazione, tali rapporti hanno riguardato specificamente: (1) la gestione congiunta dell'emergenza rappresentata dalla paventata approvazione di una normativa a sostegno dell'uso *off-label* di Avastin (c.d. decreto Balduzzi: *supra*, §§130 ss.); (2) le posizioni da assumere a fronte delle crescenti proteste per i maggiori costi derivanti al SSN dall'esclusione dalla Lista 648 di Avastin, sfociate anche in attività a livello parlamentare (*supra*, §§135 ss.); (3) la considerazione delle controversie amministrative radicate da Novartis Farma nei confronti di alcune Regioni per il loro mantenimento dell'uso *off-label* di Avastin (*supra*, §§146 ss.).

217. Quanto al primo punto, rileva come venga prontamente sviluppata e posta in essere una “*strategia reattiva*”²⁷³, condivisa attraverso incontri diretti e scambi di messaggi, con le più ampie dichiarazioni di collaborazione rispetto alla circolazione di tutte le informazioni ritenute utili al buon esito della concertazione tra le filiali italiani di Roche e Novartis (“*il nostro Medical Director vi invierà la documentazione e le informazioni che necessitate*”²⁷⁴) e alla necessità di coordinarsi per strutturare in dettaglio i rispettivi interventi di comunicazione pubblica²⁷⁵. Come si ricorderà, gli a.d. delle filiali italiane di Novartis e Roche si mantengono inoltre costantemente informati rispetto alle posizioni assunte dai vertici delle rispettive capogruppo in vista di una comune coerenza “*nel nostro dialogo con le autorità*”, tenuto conto che il tema dei risparmi ottenibili dal SSN con il ricorso all'Avastin in ambito oftalmico “*è piuttosto contagioso nei paesi affetti da carenza di risorse economiche*”²⁷⁶.

218. Con riferimento al secondo punto, vanno richiamati i contatti intercorsi tra i concorrenti a livello di filiali italiane in relazione al comportamento da tenere nei confronti di soggetti come la SOI²⁷⁷, ovvero di associazioni di pazienti quali

²⁷² Doc. 39 (*supra*, §127).

²⁷³ Doc. 36 (*supra*, §133).

²⁷⁴ Doc. 98 (*supra*, §133).

²⁷⁵ Doc. 35 (*supra*, §134).

²⁷⁶ Doc. 88 (*supra*, §138).

²⁷⁷ Doc. 26 (*supra*, §136).

Federanziani²⁷⁸, contatti finalizzati a monitorare congiuntamente una situazione ritenuta particolarmente delicata e a coordinare – in costante collegamento con le capogruppo²⁷⁹ – le rispettive posizioni ufficiali. Il coordinamento tra le imprese raggiunge peraltro esiti paradossali quando, a fronte di un articolo di stampa che avanza l'ipotesi di un cartello esistente tra i gruppi Roche e Novartis in relazione alla vicenda Avastin/Lucentis, l'a.d. di Roche Italia chiede ai suoi dirigenti – che prontamente eseguono – di prendere contatto con i loro corrispondenti in Novartis Farma per capire come l'altra impresa intenda comportarsi²⁸⁰.

219. Riguardo al terzo punto, si rileva come all'interno di Roche Italia da un lato vengano registrate con soddisfazione le vittorie di (quella che dovrebbe essere) controparte e l'utilità in sede giudiziaria per Novartis Farma dell'avvenuta modifica del RCP di Avastin²⁸¹, dall'altro la dirigenza della società provveda a produrre e mettere prontamente a disposizione dei servizi legali di Novartis Farma delle pubblicazioni giuridiche che le possano essere d'utilità nel sostenere le proprie tesi (per esempio criticando fortemente gli atti adottati dalla Regione Emilia-Romagna per mantenere gli usi oftalmici *off-label* di Avastin)²⁸². Si tratta di comportamenti che incontrovertibilmente destituiscono di fondamento le difese addotte da Roche Italia circa la mancata costituzione nel giudizio instaurato da Novartis avverso la delibera della Regione relativa all'uso *off-label* di Avastin (*supra*, §170). Più che preoccuparsi della asserita “temerarietà” della lite, la società offre infatti un diretto sostegno delle pretese di controparte.

Vantaggi dell'intesa per le imprese Parti

220. L'intesa sin qui considerata ha consentito la massimizzazione dei profitti di tutte le imprese Parti, in ragione dei complessi rapporti commerciali intercorrenti tra i gruppi Roche e Novartis.

221. Il gruppo Roche, infatti, ha realizzato importanti profitti attraverso le *royalties* e le *fees* corrisposte da Novartis a Genentech per le vendite di Lucentis. La rilevantissima progressione degli importi delle *royalties* versate da Novartis al gruppo Roche in virtù dell'Accordo G-N spiega l'interesse diretto di quest'ultimo a non

²⁷⁸ Doc. 29 (*supra*, §141).

²⁷⁹ Doc. 28 (*supra*, §142).

²⁸⁰ Doc. 107 (*supra*, §144).

²⁸¹ Doc. 83 (*supra*, §148).

²⁸² Doc. 34 (*supra*, §147).

pregiudicare la *performance* commerciale di Lucentis nel settore oftalmico con un'erosione delle vendite dovute all'uso *off-label* di Avastin: tale interesse trova aneddótica conferma anche in uno scambio di mail tra l'a.d. di Roche Italia e un dirigente della casa madre Roche, risalente alla fine del 2011, dove si esprime soddisfazione per il fatto che “[...] *Lucentis c’ha dei profitti fuori dal normale..!*”²⁸³. Di fatto, al netto dei pagamenti di una serie di importi fissi (*supra*, §61), le *royalties* corrisposte da Novartis al gruppo Roche per le vendite di Lucentis al di fuori degli USA sono passate tra il 2006 e il 2012 da appena [omissis] a quasi [omissis] di euro l'anno (cfr. *supra*, tabella 4), e si mostrano destinate a crescere ulteriormente proprio a fronte del declino dell'uso *off-label* di Avastin in ambito oftalmico perseguito dall'intesa tra le Parti.

222. Per quanto riguarda Novartis, l'intesa ha consentito la straordinaria progressione registrata delle vendite di Lucentis: con specifico riferimento all'Italia, tali vendite nel 2012 hanno sfiorato i 60 milioni di euro e sono risultate in forte crescita ulteriore nel 2013 (v. *supra*, §§87 ss.). Inoltre, va considerato che Novartis detiene una rilevante partecipazione azionaria in Roche (oltre il 33%), in virtù della quale realizza ulteriori guadagni in termini di compartecipazione agli utili.

Ruoli e responsabilità delle diverse imprese

223. Dalla documentazione agli atti risulta che le condotte sono riconducibili sia alle società madri dei gruppi Roche e Novartis che alle loro filiali italiane. Le prime, infatti, hanno definito le strategie di differenziazione artificiosa di Avastin e Lucentis (v. *supra*, §§103 ss.), mantenendo altresì una diretta supervisione sulle condotte delle filiali italiane anche nella gestione di questioni più direttamente nazionali attinenti alla vicenda²⁸⁴.

224. Nel caso di specie, il controllo esercitato dalle capogruppo emerge con particolare evidenza dall'ampia circolazione di linee-guida generali cui le diverse filiali nazionali devono conformarsi, con l'istruzione su specifici comportamenti: esemplari risultano in tal senso le varie Q&A predisposte per organizzare le condotte nei confronti di organi di stampa o autorità pubbliche e contenenti

²⁸³ Cfr. doc. 126, mail del 31 ottobre 2011.

²⁸⁴ Al proposito, si ricorda come secondo giurisprudenza consolidata l'attenersi da parte di un'impresa alle istruzioni che le vengano impartite dalla controllante rivolge immediatamente su quest'ultima l'onere di escludere una propria diretta responsabilità antitrust: cfr. più di recente Tribunale di Primo Grado, sent. 3 marzo 2011, T-122/07, *Siemens*, punto 122.

puntuali indicazioni su cosa dire e come comportarsi, particolarmente significative nel caso delle reazioni da tenere rispetto ai risultati degli studi comparativi indipendenti²⁸⁵.

225. In relazione al gruppo Roche, va inoltre considerato come la capogruppo istruisca espressamente la propria filiale italiana a “*riferire ogni specifica questione su Lucentis in Italia (prezzo ecc.) a Novartis*” e si raccomandi di contattare Novartis²⁸⁶. Quanto al gruppo Novartis, il controllo costante delle attività in corso nei diversi paesi in ordine alla vicenda Avastin/Lucentis, da parte delle filiali nazionali emerge evidente dallo svolgimento e dagli esiti di frequenti riunioni di gruppi di lavoro appositamente costituiti a livello sovranazionale²⁸⁷. Proprio l’amministratore delegato di Novartis Farma, peraltro, ha avuto un ruolo primario all’interno dei precitati gruppi di lavoro ai vertici della capogruppo nella valutazione, esposizione e predisposizione della condotta da mantenere per la messa al riparo delle vendite di Lucentis dall’uso *off-label* di Avastin²⁸⁸, oltre a risultare particolarmente attivo nell’interazione con la filiale italiana del gruppo Roche.

226. Per quanto riguarda Genentech, dal complesso delle risultanze istruttorie non sono emersi elementi sufficienti all’accertamento di comportamenti propriamente riconducibili alla fattispecie d’intesa nel mercato rilevante in esame, essendosi l’intesa perfezionata direttamente tra le società Roche e Novartis, anche per il tramite delle filiali italiane, ed essendo risultato solo indiretto il coinvolgimento di Genentech.

Effetti dell’intesa

227. Secondo quanto stabilito da giurisprudenza costante, “*affinché un’intesa avente un oggetto anticoncorrenziale sia giudicata illecita non è necessario che produca anche l’effetto concreto di impedire, restringere o falsare la concorrenza*”²⁸⁹, risultando “*pacificamente sanzionabile anche una intesa priva di effetti*”²⁹⁰. L’Autorità si sarebbe, quindi, potuta fermare ad accertare il chiaro oggetto anticoncorrenziale dell’intesa accertata; tuttavia, nel caso in esame si è proceduto anche all’accertamento della sussistenza di effetti. Infatti, a valle della sua concreta attuazione è risultato evidente che l’intesa ha prodotto effetti sul mercato, derivanti dalla sostituzione di un farmaco (Avastin) con

²⁸⁵ Doc. 37; doc. 63; doc. 127 (*supra*, §§118-131).

²⁸⁶ Doc. 37 (*supra*, §131).

²⁸⁷ Doc. 163 (*supra*, §111).

²⁸⁸ Doc. 184 (*supra*, §116).

²⁸⁹ Cfr. Cons. Stato, sez. VI, 8 febbraio 2008, n. 424.

²⁹⁰ Cfr. Cons. Stato, sez. VI, 17 dicembre 2007, n. 6469, *Lottomatica*.

l'altro (Lucentis). Ne sono conseguite rilevanti difficoltà nell'organizzazione dei servizi sanitari da parte delle Regioni, a fronte della necessità di riprogrammare le risorse finanziarie da destinare all'acquisto del farmaco più costoso (*supra*, §155 ss.), con una limitazione nell'accesso alle cure per pazienti affetti da gravi patologie: secondo quanto da ultimo comunicato in proposito da SOI, “100.000 pazienti non riescono ad avere accesso alla cura” (*supra*, §173).

228. Sotto il profilo più strettamente economico, nel corso del procedimento si è inoltre provveduto a effettuare una serie di stime relative ai maggiori costi già sostenuti per il passaggio, dovuto alla concertazione, dall'uso prevalente di Avastin a quello di Lucentis. Va precisato che non è compito di questa Autorità quantificare gli effetti e i correlati danni derivanti da una intesa anticoncorrenziale, potendo ciò avvenire in eventuali giudizi civili; di conseguenza, le richiamate stime sono state utilizzate al solo fine di dimostrare che l'intesa ha prodotto dei rilevanti effetti, senza dover giungere ad una esatta quantificazione, la cui entità esula, quindi, dall'oggetto del presente procedimento. Si sottolinea, peraltro, che tale esercizio di stima ha riguardato esclusivamente la maggior spesa pubblica sostenuta dal SSN, dunque senza considerare gli effetti nel settore sanitario privato: ciò in quanto non esistono dati relativi ai consumi oftalmici di Avastin in quest'ultimo, dove pure viene soddisfatta una significativa domanda di cure a base dei farmaci ricompresi nel mercato rilevante, e i cui costi sono sostenuti direttamente dai singoli pazienti e/o dai rispettivi programmi assicurativi.

229. Secondo la stima effettuata in corso d'istruttoria, dunque, l'intesa ha determinato un immediato rallentamento della crescita di Avastin con un conseguente spostamento della domanda verso il più costoso Lucentis, che per il SSN, per il solo anno 2012, ha comportato maggiori costi nella misura di quasi 45 milioni di euro (v. *supra*, §151).

230. Al proposito, va considerato che tale grandezza non esaurisce gli effetti potenziali dell'intesa sulla spesa del SSN. Infatti, nell'ipotesi di un totale azzeramento dell'utilizzo oftalmico di Avastin e di una sua completa sostituzione con i farmaci allo stato concorrenti (ovvero, in sostanza, il solo Lucentis), la spesa a carico del SSN per tale sostituzione sarebbe corrisposta nel 2013 a circa 600 milioni di euro e nel 2014 raggiungerebbe i 678,6 milioni di euro a fronte di una spesa che, invece, in assenza delle condotte accertate sarebbe stata pari a 55,8 milioni di euro nel 2013 e 63,5 milioni di euro nel 2014 (*supra*, §152); in altri termini, la completa

attuazione delle condotte illecite accertate avrebbe condotto ad una piena sostituzione di Avastin con Lucentis con conseguente aggravio di spesa per il SSN corrispondente al differenziale tra gli importi sopra riportati (maggiore spesa di circa 540 milioni di euro nel 2013 e 615 milioni di euro nel 2014). Pur trattandosi di sole stime, come già detto più volte, è utile osservare come l'importo citato quale spesa potenziale per l'anno 2014 appaia in linea con la già ricordata esperienza di un paese, quale la Francia, direttamente confrontabile all'Italia in termini di prezzi del prodotto, numero di popolazione e situazione epidemiologica (*supra*, §153).

231. I rappresentanti della Regione Emilia-Romagna, dal canto loro, hanno rappresentato che nel caso in cui tutti i pazienti fossero stati trattati con Lucentis il maggior costo per il sistema sanitario regionale sarebbe stato pari a circa 25 milioni euro: tale importo, proiettato su scala nazionale in maniera ponderata rispetto alla percentuale di popolazione della Regione, ha portato i rappresentanti della stessa a ritenere i maggiori costi a carico del SSN corrispondenti a oltre 200 milioni di euro l'anno (*supra*, §155). In relazione all'allocazione di spesa determinata dall'intesa va osservato altresì che le risorse economiche assorbite dai maggiori costi sopra evidenziati avrebbero potuto essere destinate al miglioramento e ampliamento dei servizi sanitari offerti alla cittadinanza. Sempre la Regione Emilia-Romagna ha rappresentato in proposito che, per il solo 2011, l'utilizzo alternativo delle risorse vincolate all'uso di Lucentis avrebbe consentito l'assunzione di un numero rilevante di operatori sanitari e l'erogazione di numerosissime prestazioni aggiuntive (*supra*, nota 192).

232. Le imprese Parti hanno contestato le stime sopra richiamate, e in particolare quella relativa alla maggior spesa per il SSN nell'anno 2012 (*supra*, §§167 ss.). Al proposito, ribadito che non è questa la sede per la quantificazione dei danni prodotti dall'intesa, va in primo luogo rilevato come lo svolgimento di ogni esercizio di quantificazione del danno risulti condizionato dalla disponibilità dei dati, generalmente limitata e imperfetta, pertanto la quantificazione degli effetti è per sua stessa natura soggetta a limiti considerevoli rispetto al livello atteso di certezza e di precisione e tale precisione non è qui richiesta, trattandosi – si ripete ancora una volta – solo di accertare la sussistenza di rilevanti effetti dell'intesa, senza giungere alla loro esatta quantificazione.²⁹¹.

²⁹¹ Secondo quanto già considerato dal giudice comunitario nell'ambito di una causa relativa alla quantificazione del danno, "occorre sottolineare che [...] il lucro cessante non si ricava da un semplice calcolo matematico, ma emerge da un'operazione di stima e valutazione di dati economici complessi. La Corte deve pertanto valutare attività

233. Nel caso di specie, peraltro, le argomentazioni delle imprese Parti dirette alla contestazione delle stime, risultano in primo luogo non rilevanti, in quanto mettono in discussione non l'*an* della sussistenza di effetti dell'intesa (elemento difficilmente controvertibile attesa la relevantissima differenza di prezzo tra i due farmaci), ma il *quantum*, che – come detto in precedenza – esula dall'oggetto del presente procedimento e costituirà eventualmente oggetto di successivi giudizi. Tali contestazioni sono comunque infondate, considerato che non hanno ovviato in alcun modo alle limitazioni della base-dati a disposizione per lo svolgimento delle stime, fornendo quali elementi controfattuali dati inconferenti, relativi ai consumi di farmaci diversi da Avastin. Ancora, il riferimento alla determinazione di AIFA dell'ottobre 2012 quale origine degli effetti non è condivisibile, in quanto la stima sopra citata riguarda l'intero anno 2012, in conseguenza di condotte d'impresa che prendono avvio quantomeno nell'anno precedente. Inoltre, la differenza di prezzo tra i due prodotti è tale – come detto, il prezzo del Lucentis, pari inizialmente a 1.100 euro ad iniezione è poi sceso a 902 euro dal novembre 2012, a fronte di un prezzo del Avastin pari a 81,64 euro per iniezione – da escludere che anche un prezzo maggiore delle applicazioni oftalmiche di Avastin possa condurre a differenti conclusioni circa i rilevanti effetti prodotti dall'intesa²⁹². In conclusione, le richiamate obiezioni delle imprese Parti non escludono la ricorrenza di reali effetti dell'intesa, mirando piuttosto a quantificare un diverso (minore) importo del danno da questa arrecato al SSN²⁹³.

economiche che sono in buona parte ipotetiche. Ne discende che essa, così come il giudice nazionale, dispone di una notevole discrezionalità sia per quanto riguarda le cifre e i dati statistici da prendere in considerazione sia, in particolare, per quanto attiene all'utilizzo di questi ultimi per il calcolo e la valutazione del danno" (Corte di Giustizia, sent. 27 gennaio 2000, C-104/89 e C-37/90, J.M. Mulder e altri contro Consiglio, punto 79). Da ultimo, la Commissione ha rappresentato che *"It is impossible to know with certainty how a market would have exactly evolved in the absence of the infringement of Article 101 or 102 TFEU. [...] For these reasons, quantification of harm in competition cases is, by its very nature, subject to considerable limits as to the degree of certainty and precision that can be expected. There cannot be a single 'true' value of the harm suffered that could be determined, but only best estimates relying on assumptions and approximations"* (Commissione UE, *Quantifying harm in actions for damages based on breaches of Article 101 or 102 of the Treaty on the Functioning of the European Union*, SWD(2013) 205, 11 giugno 2013, p. 11, http://ec.europa.eu/competition/antitrust/actionsdamages/quantification_guide_en.pdf).

²⁹² Di fatto, se anche Avastin avesse avuto un'AIC per applicazioni oftalmologiche si può a buon diritto ritenere che il suo prezzo sarebbe stato compreso tra un minimo superiore al costo corrente delle applicazioni *off-label* (circa 80 euro, assumendo il rispetto di criteri di sicurezza nel riconfezionamento in siringhe monouso) e un massimo (costo del flacone da 4 ml, fissato nel 2005 a 321,85 euro) di molto inferiore al prezzo che è stato poi ottenuto da Lucentis per le sue confezioni monodose da 0,23 ml (inizialmente 2019,40 euro, attualmente 902,00 euro). Significativamente, a grandezze simili era già pervenuto anche uno studio indipendente relativo a un possibile *"pricing"* delle singole applicazioni intravitreali di Avastin nell'ipotesi di una sua registrazione per usi oftalmici, prospettando (col ricorso al metodo Van Westendorp di misurazione della sensibilità al prezzo da parte degli oftalmologi tedeschi) un intervallo compreso tra i 200 e i 310 euro (cfr. Stephan Michels et al., *Off-label drug use - price analysis for Avastin in ophthalmology* cit., p. 70).

²⁹³ Al proposito, vale rilevare più in dettaglio come non sia condivisibile anche la tesi delle Parti (*supra*, §169) circa l'inesattezza delle stime istruttorie circa l'andamento crescente dei consumi oftalmici di Avastin sulla base di un modello lineare e l'incoerenza del tasso di crescita attesa per il 2012. Si osserva, infatti, che la

VI.IV Pregiudizio al commercio

234. Il pregiudizio al commercio intracomunitario costituisce uno dei presupposti ai fini dell'applicazione dell'art. 101 TFUE. A questo proposito si ricorda come, secondo il costante orientamento della giurisprudenza comunitaria, è suscettibile di pregiudicare gli scambi intracomunitari l'intesa che, sulla base di una serie di elementi oggettivi di diritto e di fatto, possa esercitare un'influenza diretta o indiretta, attuale o potenziale, sulle correnti di scambio tra Stati membri, in una misura che potrebbe nuocere alla realizzazione degli obiettivi di un mercato unico. La sussistenza del pregiudizio al commercio fra Stati membri dipende, più in particolare, da un complesso di fattori che, tra l'altro, includono la natura dei prodotti o servizi e la posizione delle imprese interessate²⁹⁴.

235. Tanto considerato, l'intesa oggetto del presente provvedimento investe l'intero territorio della Repubblica Italiana e interessa i principali operatori presenti nel mercato rilevante, le cui condotte hanno esplicitamente tenuto in conto le specificità della situazione italiana sia sotto il profilo normativo-regolamentare che sotto le conseguenti peculiarità economico-commerciali, come esemplificato dalla considerazione dell'esistenza di un "caso Italia"²⁹⁵ distinto rispetto a quanto riscontrato negli altri Stati UE.

236. L'intesa in discorso è idonea per sua stessa natura a ostacolare l'integrazione economica perseguita dall'ordinamento dell'Unione Europea più in generale, e dalle disposizioni del TFUE nello specifico. Ne deriva, pertanto, che tale intesa è da

successione di tassi di crescita decrescenti tra il 2008 e il 2011 ha caratterizzato un andamento delle quantità consumate sempre crescente nel periodo considerato, andamento che nel 2012 registra un'accelerazione della crescita, con un incremento (*i.e.* tasso di crescita) del 20%: tale dato appare pertanto incoerente con l'ipotesi di andamenti decrescenti nel 2012 invocata dalle Parti. Il modello di regressione adottato nelle stime istruttorie, ove si ipotizza una crescita lineare nel tempo, appare per contro il più idoneo a sintetizzare l'andamento osservato nei consumi di Avastin nel periodo per il quale erano disponibili i rilevamenti IMS. Ancora, deve considerarsi che, laddove si fosse scelto di escludere il 2011 dal periodo precedente la concertazione e stimato la regressione a partire dai dati sul consumo effettivo di Avastin nel periodo 2007-2010, l'omissione del dato relativo all'anno 2011 avrebbe reso ancora più evidente l'opportunità di rappresentare l'andamento dei consumi di Avastin mediante una retta, caratterizzata da un'inclinazione maggiore rispetto a quella stimata nell'esercizio istruttorio: ciò avrebbe condotto alla stima di un consumo di Avastin nel 2012 ancora più elevato e, conseguentemente, al calcolo di un numero ancora maggiore di iniezioni sostituite (circa 159.000 anziché 57.000). Anche la scelta del periodo di riferimento per lo svolgimento della regressione, dunque, risulta conservativa in favore delle Parti, rientrando così nella ricorrenza di assunzioni di stima più favorevoli alle imprese Parti mantenute nello svolgimento della stima (v. *supra*, nota 185).

²⁹⁴ Cfr. Corte di giustizia CE, sent. 11 luglio 2005, C-42/84, *Remia BV ed altri c. Commissione*, Commissione, *Comunicazione sulla nozione del pregiudizio al commercio fra Stati membri di cui agli articoli 81 e 82 Trattato CE* (2004/C 101/07, in GUCE C 101/81 del 27 aprile 2004). Nella giurisprudenza italiana, *ex multis*, v. Consiglio di Stato, sent. 9 febbraio 2011, n. 896, *Listino prezzi della pasta*.

²⁹⁵ Cfr. doc. 166 (*supra*, §113).

ritenersi suscettibile di pregiudicare il commercio fra gli Stati membri, e che le condotte ascrivibili alle imprese Parti assumono rilevanza ai sensi dell'art. 101 TFUE.

VI.V Gravità e durata dell'intesa

237. Secondo la prassi dell'Autorità, conforme agli orientamenti comunitari, nella valutazione della gravità di un'intesa occorre considerare una pluralità di elementi, tra i quali rilevano la natura dei comportamenti addebitati, il contesto nel quale i comportamenti sono stati attuati e l'importanza delle imprese che li hanno posti in essere.

238. Quanto alla natura dei comportamenti, le condotte delle imprese Parti sono riconducibili a un'intesa volta a concordare le rispettive politiche di offerta per limitare quella del prodotto meno costoso, in una logica di ripartizione di mercati. L'intesa tra le imprese Parti, illecita per il suo oggetto, ha avuto concreta attuazione con una profonda alterazione dei meccanismi della domanda limitando la libertà di scelta dei consumatori attraverso il condizionamento del giudizio e della scelta terapeutica dei medici. In ultima analisi, ciò ha reso particolarmente difficoltoso l'accesso alle cure per i malati di patologie della vista gravi e diffuse, avendo prodotto sicuri effetti sul bilancio economico del sistema sanitario nel suo complesso.

239. Quanto al contesto delle condotte e importanza dei soggetti responsabili, si rileva come le attività delle imprese Parti abbiano avuto esecuzione in un ambito, quale quello farmaceutico, di per sé caratterizzato da profonda asimmetria informativa tra produttori e consumatori, sfruttando ai propri fini l'alta complessità tecnica e regolamentare del settore. Ancora, i gruppi Roche e Novartis sono primari operatori dell'industria farmaceutica, aventi capacità operative globali e i cui sofisticati comportamenti hanno interessato prodotti impiegati nel trattamento di gravi patologie (tra le principali cause di cecità a livello mondiale), interessanti un numero molto ampio di pazienti. Con specifico riferimento al mercato rilevante, le quote congiuntamente attribuibili alle Parti risultano superiori al 90% sia in termini di valore che di destinatari delle cure.

240. Ancora, i prodotti interessati dall'intesa hanno per lungo tempo goduto di un assoluto vantaggio competitivo nell'ambito dei farmaci incentrati sul meccanismo

d'azione anti-VEGF e sono tuttora coperti da esclusive brevettuali, in assenza quindi di pressioni concorrenziali esogene – quali quelle derivanti dall'esistenza di farmaci c.d. biosimilari – suscettibili di bilanciare in qualche modo il potere di mercato delle imprese Parti. In ragione di tale complesso di elementi, l'infrazione addebitata alle imprese Parti è da considerarsi molto grave.

241. Con riferimento alla durata dell'intesa, le evidenze istruttorie consentono di affermare che le condotte illecite relative al mercato rilevante – nell'ambito di un contesto collusivo presumibilmente preesistente, di cui si ha una traccia già nell'aprile 2007 (*supra*, §§97 ss.), e a fronte di chiare considerazioni circa l'obiettivo di “*aumentare l'incertezza intorno alla sicurezza di Avastin*” espresse da Novartis nel novembre 2010 (*supra*, §115) – hanno avuto inizio quantomeno dal mese di giugno 2011, quando Roche, nell'ambito del piano di differenziazione dei prodotti concertato con Novartis, ha avviato formalmente la procedura dinanzi a EMA per ottenere la modifica del RCP di Avastin e le conseguenti comunicazioni ufficiali (*supra*, §§102 ss.). Le condotte delle imprese Parti non risultano ad oggi venute meno²⁹⁶.

Determinazione della sanzione

242. Ai fini dell'individuazione dei criteri di quantificazione della sanzione si ricorda che l'art. 15, comma 1, della legge n. 287/1990 prevede, in caso di infrazioni gravi, una sanzione amministrativa pecuniaria fino al 10 % del fatturato complessivo dell'impresa e, quindi, la quantificazione della sanzione deve avere come ultimo parametro di riferimento il fatturato complessivo. L'Autorità da tempo utilizza, unitamente a tale parametro, i criteri vigenti in ambito comunitario, così come espressi negli appositi orientamenti offerti dalla Commissione²⁹⁷. Ai sensi dell'articolo 11 della legge 24 novembre 1981, n. 689, come richiamato dall'articolo 31 della legge n. 287/1990, devono quindi essere considerati la gravità della violazione, le condizioni economiche, il comportamento delle imprese coinvolte e le eventuali iniziative volte a eliminare o attenuare le conseguenze delle violazioni. Alla luce di tali criteri si determinano gli importi delle sanzioni comminabili alle imprese Parti, prendendo anche in debita considerazione l'effettiva capacità economica delle stesse di pregiudicare in modo significativo il gioco concorrenziale.

²⁹⁶ Nel corso del procedimento non è mai emerso un “*contrarius actus*” posto in essere dalle imprese Parti (cfr. Consiglio di Stato, sent. 3 aprile 2009, n. 2083, *Ente Tabacchi Italiano*).

²⁹⁷ Comunicazione della Commissione 2006/C210/02, *Orientamenti per il calcolo delle ammende inflitte in applicazione dell'articolo 23, par. 2, lettera a), del Regolamento CE n. 1/2003*.

243. Nel caso di specie, alla luce degli orientamenti della Commissione facenti riferimento al valore delle vendite di beni ai quali l'infrazione direttamente o indirettamente si riferisce²⁹⁸, nel calcolare l'importo base della sanzione occorre prendere a riferimento i fatturati realizzati da Roche Italia e Novartis Farma nel mercato italiano dei farmaci destinati alla cura dei disordini vascolari oculari, poiché tali fatturati esprimono integralmente la presenza commerciale dei gruppi Roche e Novartis nel mercato rilevante.

244. Per quanto riguarda il gruppo Novartis, il fatturato rilevante è quello relativo alle vendite di Lucentis effettuate da Novartis Farma in Italia nell'anno 2012, ultimo esercizio con bilancio formalmente approvato, pari a [50-60 milioni di] euro.

245. Il gruppo Roche, dal canto suo, ha fatto presente di non disporre di informazioni in ordine al valore delle vendite di Avastin destinate a usi oftalmici: pertanto, in mancanza di dati di fatturato specifici, la determinazione della sanzione deve essere basata sui criteri indicati dall'articolo 15, comma 1, della legge n. 287/1990, ovvero prendendo a riferimento i fatturati totali realizzati nell'ultimo esercizio chiuso anteriormente alla notifica del provvedimento. Nello specifico, il fatturato totale di riferimento è quello realizzato da Roche Italia nel 2012, ultimo esercizio con bilancio formalmente approvato, pari a 951.850.000 euro. Dopo aver determinato l'importo-base della sanzione rispetto alle vendite di Novartis Farma, la parità di trattamento può essere garantita calcolando l'incidenza percentuale dello stesso rispetto al fatturato complessivo della medesima società e utilizzando la medesima incidenza per determinare l'importo-base della sanzione rispetto a Roche Italia. Tale criterio garantisce una uniformità di trattamento nella applicazione della sanzione, tenuto anche conto del fatto che il fatturato totale delle due filiali italiane (utilizzato solo al fine di effettuare il raffronto) è simile per le due società²⁹⁹.

246. Sempre ai sensi degli orientamenti della Commissione, per la determinazione dell'importo-base della sanzione può tenersi conto del valore delle vendite sopra indicate fino a una percentuale massima del 30%, da stabilirsi in ragione *“di un certo numero di fattori, quali la natura dell'infrazione, la quota di mercato aggregata di tutte le imprese*

²⁹⁸ Cfr. *Orientamenti per il calcolo delle ammende* cit., punto 13.

²⁹⁹ Si rammenta infatti che, ai sensi dei citati *Orientamenti per il calcolo delle ammende* (punto 37), *“nonostante i presenti Orientamenti esponano la metodologia generale per la fissazione delle ammende, le specificità di un determinato caso, o la necessità di raggiungere un livello dissuasivo, possono giustificare l'allontanamento da tale metodologia o dei limiti fissati al punto 21”*. Per una precedente applicazione delle modalità di calcolo sopra citate v. provv. n. 24405 dell'11 giugno 2013, I743 - *Tariffe Traghetti da/per la Sardegna*, §172.

interessate, l'estensione geografica dell'infrazione e se sia stata o meno data attuazione o meno alle pratiche illecite"³⁰⁰. Nel caso di specie, come sopra rilevato, l'infrazione è molto grave, ha interessato primari operatori a livello mondiale con quote nel mercato rilevante superiori al 90%, ha avuto attuazione e prodotto effetti significativi (*supra*, §§237 ss.).

247. Tutto ciò considerato, il calcolo seguente avrà a riferimento il fatturato rilevante di Novartis, così come sopra definito.

248. La percentuale dell'importo-base sanzionatorio va collocata su un livello significativo della percentuale prevista, commisurandola al [25-30%] del valore delle vendite a cui l'infrazione si riferisce. Ne risulta un importo pari a [10-20 milioni di] euro.

249. L'ammontare così ottenuto va quindi moltiplicato per il numero di anni dell'infrazione³⁰¹. Con riguardo alla durata dell'infrazione, in base alle evidenze agli atti la partecipazione all'intesa deve essere imputata quantomeno dal mese di giugno dell'anno 2011, fino alla data corrente (*supra*, §241): pertanto, l'importo-base è stato calcolato utilizzando "3" quale fattore moltiplicativo³⁰². Ne risulta un importo pari a [45-55 milioni di] euro.

250. Inoltre, in linea con gli Orientamenti della Commissione che, al fine di dissuadere ulteriormente le imprese dal prendere parte ad accordi orizzontali *hard core*, prevedono la possibilità di inserire nell'importo-base della sanzione una somma compresa tra il 15% e il 25% del valore delle vendite rilevanti³⁰³, nel caso di specie viene applicata una somma aggiuntiva pari al [20-25%] del valore delle vendite, corrispondente a [10-20 milioni di] euro.

251. In considerazione della gravità e della durata dell'infrazione, per Novartis l'importo-base sanzionatorio risulta dunque pari a 61.352.500 euro.

252. Per Roche, come già anticipato, va fatto riferimento all'incidenza percentuale dell'importo appena indicato sul fatturato complessivo di Novartis Farma (filiale italiana). Considerato che l'importo-base stabilito per Novartis Farma corrisponde al 6,41% del suo fatturato totale nel 2012, la sanzione di Roche viene proporzionata di

³⁰⁰ Cfr. *Orientamenti per il calcolo delle ammende* cit., punto 21.

³⁰¹ Cfr. *Orientamenti per il calcolo delle ammende* cit., punto 19.

³⁰² Cfr. *Orientamenti per il calcolo delle ammende* cit., punto 24.

³⁰³ Cfr. *Orientamenti per il calcolo delle ammende* cit., punto 25.

conseguenza sul fatturato di Roche Italia (filiale italiana), con un importo-base sanzionatorio pari a 61.005.636 euro (pari al 6,41% del fatturato di Roche Italia che corrisponde a 951.850.000 euro).

253. Con riguardo all'eventuale ricorrenza di circostanze suscettibili di incidere sull'ammontare dell'importo-base, si osserva che per i gruppi Roche e Novartis non ricorrono né circostanze aggravanti né attenuanti³⁰⁴.

254. Considerato altresì che, per garantire l'effetto sufficientemente dissuasivo della sanzione, gli Orientamenti della Commissione prevedono l'incrementabilità della stessa quando le società Parti dell'intesa presentino “*un fatturato particolarmente grande aldilà delle vendite dei beni e servizi ai quali l'infrazione si riferisce*”³⁰⁵, nel caso di specie l'Autorità ritiene opportuno applicare un coefficiente moltiplicatore dissuasivo pari al 50% dell'importo-base della sanzione, tenuto conto che i fatturati dei gruppi Roche e Novartis sono particolarmente grandi e pari a [10-15] miliardi di euro per Roche (al netto del fatturato di Genentech) e [40-45] miliardi di euro per Novartis. Pertanto, le sanzioni da applicarsi vengono determinate nella misura di 92.028.750 euro per le società Novartis Farma e Novartis, chiamate a risponderne in solido, e di 91.508.454 euro per le società Roche Italia e Roche, chiamate a risponderne in solido.

255. Con specifico riferimento al gruppo Roche, tenuto conto che secondo i dati di bilancio disponibili Roche Italia ha registrato solo nell'esercizio 2012 una perdita, comunque contenuta rispetto al valore del bilancio, si ritiene opportuno applicare una riduzione alla sanzione di cui la società viene chiamata a rispondere in solido, stabilita nella misura del 1%: la sanzione è dunque pari a 90.593.369 euro.

256. Considerato infine che ai sensi del predetto art. 15, comma 1, della legge n. 287/1990, l'applicazione di una sanzione amministrativa pecuniaria può raggiungere il 10% del fatturato totale di ciascuna impresa nell'ultimo esercizio chiuso anteriormente alla notificazione della diffida, si rileva come gli importi delle sanzioni sopra indicate rappresentino percentuali ampiamente inferiori all'1% dei rispettivi fatturati complessivi di Roche (al netto del fatturato di Genentech) e Novartis,

³⁰⁴ Cfr. *Orientamenti per il calcolo delle ammende* cit., punti 28-29.

³⁰⁵ Cfr. *Orientamenti per il calcolo delle ammende* cit., punto 30.

chiamate a rispondere dell'ammenda in solido con le filiali italiane (rispettivamente pari allo $[0,5\%-1\%]$ e $[0,1\%-0,5\%]$ dei fatturati complessivi dei due gruppi)³⁰⁶.

Tutto ciò premesso e considerato;

DELIBERA

- a) che le società F.Hoffmann-La Roche Ltd., Novartis AG, Novartis Farma S.p.A., Roche S.p.A. hanno posto in essere un'intesa orizzontale restrittiva della concorrenza in violazione dell'art. 101 TFUE;
- b) che le società F.Hoffmann-La Roche Ltd., Novartis AG, Novartis Farma S.p.A., Roche S.p.A. si astengano in futuro dal porre in essere comportamenti analoghi a quelli oggetto dell'infrazione accertata;
- c) che, in ragione della gravità e durata delle infrazioni di cui al punto a) alle società F.Hoffmann-La Roche Ltd., Novartis AG, Novartis Farma S.p.A., Roche S.p.A. vengano applicate sanzioni amministrative pecuniarie rispettivamente pari a:
 - per F.Hoffmann-La Roche Ltd. e Roche S.p.A., in solido, 90.593.369 euro;
 - per Novartis AG e Novartis Farma S.p.A., in solido, 92.028.750 euro.

Le sanzioni amministrative di cui alla precedente lettera c) devono essere pagate entro il termine di novanta giorni dalla notificazione del presente provvedimento, utilizzando l'allegato modello F24 con elementi identificativi, di cui al decreto legislativo 9 luglio 1997, n. 241. Tale modello può essere presentato in formato cartaceo presso gli sportelli delle banche, di Poste Italiane S.p.A. e degli Agenti della Riscossione. In alternativa, il modello può essere presentato telematicamente, con addebito sul proprio conto corrente bancario o postale, attraverso i servizi di home-banking e CBI messi a disposizione dalle banche o da Poste Italiane S.p.A., ovvero utilizzando i servizi telematici dell'Agenzia delle Entrate, disponibili sul sito internet www.agenziaentrate.gov.it.

Ai sensi dell'articolo 37, comma 49, del decreto legge 4 luglio 2006, n. 223, i soggetti titolari di partita IVA, sono obbligati a presentare il modello F24 con modalità telematiche.

³⁰⁶ Si ricorda in proposito che una sanzione pari all'1 % del fatturato complessivo è stata ritenuta congrua per illeciti di durata e gravità anche inferiori rispetto al caso in esame (cfr. Cons. Stato, VI, 30 ottobre 2007, n. 6469, *Lottomatica*).

Decorso il predetto termine, per il periodo di ritardo inferiore ad un semestre, devono essere corrisposti gli interessi di mora nella misura del tasso legale a decorrere dal giorno successivo alla scadenza del termine del pagamento e sino alla data del pagamento. In caso di ulteriore ritardo nell'adempimento, ai sensi dell'articolo 27, comma 6, della legge n. 689/1981, la somma dovuta per la sanzione irrogata è maggiorata di un decimo per ogni semestre a decorrere dal giorno successivo alla scadenza del termine del pagamento e sino a quello in cui il ruolo è trasmesso al concessionario per la riscossione; in tal caso la maggiorazione assorbe gli interessi di mora maturati nel medesimo periodo.

Degli avvenuti pagamenti deve essere data immediata comunicazione all'Autorità, attraverso l'invio di copia del modello attestante il versamento effettuato.

Ai sensi dell'articolo 26 della medesima legge n. 689/1981, le imprese che si trovano in condizioni economiche disagiate possono richiedere il pagamento rateale della sanzione.

Il presente provvedimento verrà notificato ai soggetti interessati e pubblicato nel Bollettino dell'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato.

Avverso il presente provvedimento può essere presentato ricorso al TAR del Lazio, ai sensi dell'articolo 135, comma 1, lettera *b*), del Codice del processo amministrativo (decreto legislativo 2 luglio 2010, n. 104), entro sessanta giorni dalla data di notificazione del provvedimento stesso, ovvero può essere proposto ricorso straordinario al Presidente della Repubblica, ai sensi dell'articolo 8, comma 2, del decreto del Presidente della Repubblica 24 novembre 1971, n. 1199, entro il termine di centoventi giorni dalla data di notificazione del provvedimento stesso.

IL SEGRETARIO GENERALE

Roberto Chieppa

IL PRESIDENTE

Giovanni Pitruzzella