

ETICA DELLA RICERCA
RESEARCH ETHICS

Il caso Avastin: tra regolamentazione dell'uso dei farmaci e contenimento della spesa

The “Avastin affaire”: between regulation of drug use and expenditure restraint

MARIANNA CATALINI¹; REMO APPIGNANESI²

¹ Servizio legale, ASUR Marche, Area vasta 5; ² Direzione medica di presidio, Madonna del Soccorso, ASUR Marche, Area vasta 5

La patologia degenerativa della macula presenta un rilevante impatto epidemiologico. Una classe di farmaci, sviluppati per patologie oncologiche, ha portato all'utilizzo in modalità off-label di una molecola a basso costo, ma la cui autorizzazione al trattamento di questa classe di patologie in modalità on-label non è stata mai chiesta dalla ditta produttrice del farmaco, esistendo in commercio farmaci parimenti efficaci, sebbene più costosi. Alcune Regioni hanno adottato specifici provvedimenti, che hanno dato origine a un iter giudiziario complesso, che ha visto anche l'intervento della Corte Costituzionale. La questione è stata altresì oggetto di un procedimento dell'Autorità Garante per la Concorrenza e il Mercato che ha irrogato delle sanzioni amministrative nei confronti delle aziende farmaceutiche coinvolte. A seguito di tale intervento, si è avviata una modifica normativa sull'utilizzo di farmaci in modalità off-label. La vicenda presenta diversi elementi di interesse sia per la dinamica sviluppata tra le diverse istituzioni coinvolte sia per le significative pronunce degli organi giurisdizionali, oltre ad aver gettato luce sulla più generale problematica del rapporto tra dimensione economica e tutela della salute, nonché sul rapporto tra il sistema sanitario e le aziende farmaceutiche.

Parole chiave: Caso avastin, regolamentazione dei farmaci, industria farmaceutica

Macular degeneration is a disease with a significant epidemiological impact. A class of drugs developed as a treatment for oncological diseases has led to the “off-label” use of a low-cost molecule, but the drug manufacturer never requested approval for the “on-label” treatment of the disease since equally effective drugs are already on the market, although they are more expensive. Some regions have adopted specific measures which have generated a judicial inquiry and also entailed the intervention of the Constitutional Court. The issue was the subject of proceedings by the Competition and Markets Authority that has imposed administrative sanctions to drug companies. As a result of this intervention, changes to the law on the “off-label” use of drugs have been undertaken. This case is interesting in several respects owing to the dynamics that have developed among the various institutions involved and the significant judgments by jurisdictional bodies. Besides, it has thrown light on the more general issue of the relationship between economic aspects and the protection of health, as well as on the relationship between the health system and pharmaceutical companies.

Key words: Avastin affaire, drug regulation, pharmaceutical industry

Indirizzo per la corrispondenza
Address for correspondence

Remo Appignanesi

Direzione medica di presidio
Ospedale Madonna del Soccorso
via Manara, 63069 - San Benedetto del Tronto (AP)
e-mail: remo.appignanesi@sanita.marche.it

Premessa

La patologia degenerativa della macula presenta un rilevante impatto epidemiologico, specie nella popolazione anziana, con forte riduzione dell'autosufficienza ed è suscettibile di trattamento con una nuova classe di farmaci, originariamente utilizzati per il trattamento in ambito oncologico, i quali agiscono inibendo l'angiogenesi.

In una prima fase, il trattamento di tale patologia è stato effettuato con l'uso del bevacimuzimab (Avastin) in modalità off-label (ovvero al di fuori delle indicazioni registrate); successivamente alcune aziende farmaceutiche hanno provveduto alla registrazione di molecole, con lo stesso meccanismo di azione ma con costi nettamente superiori, per l'utilizzo oftalmico in modalità on-label. È utile premettere che la normativa vigente, lascia al detentore del brevetto della molecola la scelta delle indicazioni terapeutiche in fase di registrazione del farmaco.

La presenza di molecole che rappresentavano "valide alternative terapeutiche" (espressione contenuta nel disposto normativo) tra i farmaci registrati (quali Lucentis: principio attivo Ranibizumab e Macugen: principio attivo Pegaptanib), nonché il divieto di utilizzo con "carattere diffuso e sistematico" (espressione anch'essa contenuta nel disposto normativo) di un molecola in regime off-label, hanno portato l'AIFA a una progressiva limitazione fino ad una completa esclusione del trattamento off-label del principio attivo bevacimuzimab (Avastin). Tale scelta, in ragione della frequenza della patologia e del rilevante differenziale di costo dei nuovi farmaci per uso oftalmico (costo per iniezione Avastin: circa € 81; costo per iniezione di Lucentis: circa € 900 euro, in precedenza, peraltro, il costo per Lucentis superava € 1.700), ha indotto alcune Regioni all'adozione di specifici atti volti a consentire l'uso dell'Avastin, impugnati dalle aziende farmaceutiche produttrici delle altre specialità.

La rilevanza della vicenda è testimoniata da ben due pronunce della Corte Costituzionale e dall'intervento dell'Autorità Garante della Concorrenza, quest'ultima, in particolare, ha applicato una ingente sanzione amministrativa pecuniaria alle aziende farmaceutiche coinvolte.

Descrizioni

Il contesto normativo nazionale

Appare imprescindibile al fine di comprendere appieno gli argomenti trattati esporre una breve sintesi delle disposizioni normative che regolamentavano al momento del verificarsi del "caso Avastin" l'uso dei farmaci in modalità off-label.

In Italia, in linea con le indicazioni europee, l'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco viene rilasciata dall'AIFA a seguito di un complesso iter scientifico - amministrativo con il quale viene definita l'indicazione terapeutica dei farmaci alla quale i medici e le strutture sanitarie devono attenersi per la loro somministrazione.

Il nostro ordinamento consente, al ricorrere di determinati presupposti, l'utilizzo di un farmaco off-label: in particolare il D.L. 21 ottobre 1996, n. 536 - convertito in legge 23 dicembre 1996, n. 648, intitolato "Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996" statuisce all'art. 1, co. 4: "**Qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, 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, inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione unica del farmaco conformemente alle procedure ed ai criteri adottati dalla stessa. L'onere derivante dal presente comma, quantificato in lire 30 miliardi per anno, resta a carico del Servizio sanitario nazionale nell'ambito del tetto di spesa programmato per l'assistenza farmaceutica**".

Tali farmaci vengono inseriti in un apposito elenco denominato "Lista 648".

Inoltre il D.L. 17 febbraio 1998, n. 23 - convertito in L. 8 aprile 1998, n. 94 intitolato "Disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria" stabilisce all'articolo 3 che: "*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 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.*"

Inoltre statuisce l'articolo 1, comma 796, lettera z) della legge 27 dicembre 2006, n. 296 che: "*le 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.*"

Successivamente l'articolo 2, comma 348, della legge 24 dicembre 2007, n. 244 ha disposto che:

"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."

Preme accennare che siffatto quadro normativo ha la sua ragione d'essere nell'intento di garantire un corretto utilizzo dei farmaci nella tutela della salute dei cittadini, come pure limitare la possibilità di utilizzo dei farmaci a specifiche indicazioni per un controllo della spesa farmaceutica (oltre naturalmente a prevenire che con un utilizzo off-label le ditte farmaceutiche possano di fatto sperimentare a carico del sistema sanitario regionale nuove indicazioni). Si sottolinea come queste disposizioni siano stato frutto di una decretazione d'urgenza o inserite nell'ambito di leggi finanziarie (oggi legge di stabilità) a dimostrazione che erano o necessitate da eventi contingenti (come è accaduto ad esempio per il "caso Di Bella") o da ragioni economiche - finanziarie.

L'intervento normativo regionale

L'intervento normativo e provvedimentale da parte di alcune Regioni (Regione Emilia Romagna e Regione Veneto) è scaturito dalla determinazione AIFA del 4/03/2009 con la quale l'Agenzia Italiana del Farmaco escludeva per la degenerazione maculare legata all'età l'utilizzo in modalità off-label del farmaco Avastin, inserito con pregressa determinazione nel maggio 2007 dalla stessa Agenzia nella Lista 648, "quale valida alternativa terapeutica" per la maculopatia essudativa e il glaucoma neovascolare. In particolare con la determinazione del 4/3/2009 l'AIFA motiva la scelta di eliminare l'Avastin dall'elenco dei farmaci autorizzati in modalità off-label per la cura della degenerazione maculare legata all'età in quanto presenti in commercio farmaci con autorizzazione *ab origine* rilasciata per il trattamento di dette patologie.

La questione, peraltro, determinava evidenti ripercussioni economiche sul sistema sanitario in considerazione del fatto che i trattamenti con i farmaci autorizzati risultavano di gran lunga più onerosi rispetto al farmaco Avastin. La Regione Emilia Romagna e la Regione Veneto nonché la Provincia autonoma di Trento e Bolzano nel perseguire l'obiettivo della tutela della salute (la quale per inciso costituisce materia di legislazione concorrente tra Stato e Regioni) e nel contempo quello del contenimento della spesa sanitaria e in particolare di quella farmaceutica agivano mediante l'adozione di provvedimenti *ad hoc*.

In particolare la Regione Emilia Romagna con delibera di Giunta n. 1628/del 26.10.2009 decideva la temporanea erogabilità

del medicinale Avastin a carico del SSR nell'ambito delle strutture della Regione medesima per il trattamento di nuovi casi di degenerazione maculare legata all'età (DMLE) in attesa di uno studio (studio CATT) che avrebbe fornito ulteriori elementi di sicurezza circa l'utilizzo dell'Avastin.

La Regione in sostanza recepiva il parere espresso dal Comitato Regionale del Farmaco (CRF) nella seduta del 16/06/2009 in ordine all'uso consolidato a livello internazionale del bevacimuzimab per il trattamento della DMLE, alla sicurezza ed efficacia dello stesso, avuto riguardo, per quest'ultimo aspetto, alla circostanza che il medesimo farmaco era stato già autorizzato in modalità off-label ad opera dell'AIFA e, comunque, consentito, anche a seguito della sua rimozione dalla lista 648, per i casi già in trattamento, e alla maggiore economicità del farmaco Avastin rispetto al Lucentis, aspetto questo che avrebbe certamente inciso sul perseguimento dell'obiettivo di contenimento della spesa sanitaria di prioritaria importanza per le Regioni.

Inoltre la Regione Emilia Romagna addiveniva a tale soluzione anche in ragione del fatto che le richieste per il reinserimento nell'elenco di cui alla L. 648/1996 avanzate nei confronti dell'AIFA erano rimaste disattese.

In tale provvedimento la Regione Emilia Romagna osserva: "nel nostro ordinamento giuridico, l'AIFA può autorizzare l'uso di un farmaco a carico del SSN per indicazioni terapeutiche diverse da quelle registrate qualora non esistano "valide alternative terapeutiche"; nel caso in cui, con riferimento ad una determinata patologia, siano disponibili farmaci con specifica indicazione nell'autorizzazione all'immissione in commercio, l'AIFA può autorizzare l'uso di un farmaco per la medesima indicazione, solo su richiesta della Casa farmaceutica produttrice dello stesso farmaco; pertanto, ove quest'ultima non abbia un interesse economico a richiedere tale allargamento, l'indicazione non può essere in alcun modo autorizzata" [...]. Al fine di dar seguito alle istanze espresse nella menzionata delibera di giunta la Regione Emilia Romagna adottava altresì la L.R. n. 24/22.12.2009 la quale all'art. 35, co. 3 bis, così statuiva: "Per il perseguimento delle finalità di cui al presente articolo, la Regione, avvalendosi della Commissione regionale del farmaco, può prevedere, in sede di aggiornamento del Prontuario terapeutico regionale, l'uso di farmaci anche al di fuori delle indicazioni registrate nell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), quando tale estensione consenta, a parità di efficacia e di sicurezza rispetto a farmaci già autorizzati, una significativa riduzione della spesa farmaceutica a carico del Servizio sanitario nazionale".

Allo stesso modo la Regione Veneto adottava la D.G.R. 29 dicembre 2011, n. 2352 con la quale consentiva, così come per la Regione Emilia Romagna, la temporanea erogabilità di bevacizumab nelle strutture della Regione per il trattamento della degenerazione maculare senile, attivando, nel contempo, uno stretto monitoraggio dell'uso del farmaco.

Successivamente la Regione Emilia Romagna provvedeva con D.G.R. 20 febbraio 2012, n. 186 a sospendere le

precedente D.G.R. 1628/2009, in virtù dell'interpretazione fornita dall'AIFA in ordine ai risultati dello studio CATT sulla pari efficacia dei due farmaci "Avastin" e "Lucentis" e della sentenza del TAR Lazio n. 1377/2010 con cui veniva accolto parzialmente il ricorso della Pfizer contro l'AIFA così annullando la determinazione 4 marzo 2009 nella parte in cui prevedeva la rimborsabilità a carico del SSN del medicinale bevacizumab (Avastin) anche nella terapia delle "maculopatie essudative" correlate all'età già in trattamento con bevacizumab. Lo scopo che la Regione Emilia Romagna intendeva perseguire con tale delibera era quello finalmente di addivenire ad un confronto tecnico-scientifico e alla condivisione delle condizioni di sicurezza d'uso di tale principio attivo, ferma restando l'assunzione di iniziative di natura legislativa, normativa ed amministrativa nelle opportune sedi al fine di assicurare maggiore coerenza tra le competenze e le responsabilità degli organi statali in materia di farmaci erogabili a carico del SSN e le competenze regionali sul governo della spesa farmaceutica.

La vicenda giudiziaria e la pronuncia della Corte Costituzionale

Gli interventi normativi della Regione Emilia Romagna e dalla Regione Veneto, in contrasto con la determinazione AIFA del 2009, non potevano restare immuni dalle censure delle ditte farmaceutiche che ritenevano lesi i loro diritti in conseguenza dell'adozione dei citati provvedimenti.

Tant'è che La Novartis (che commercializza il farmaco Lucentis) impugnava di fronte al TAR Emilia Romagna la D.G.R.1628/26.10.2009; secondo la società farmaceutica Novartis i motivi di censura erano da individuarsi:

- nella violazione della competenze dell'Agenzia Italiana del Farmaco;
- nell'impossibilità di utilizzo in modalità off label in presenza di una "valida alternativa terapeutica";
- nella violazione del principio che garantisce la libertà prescrittiva del medico e dei principi di concorrenza tra imprese del settore farmaceutico specie in riferimento al settore della ricerca innovativa.

Inoltre, osservava la Novartis che il prezzo di un farmaco non può incidere sulla scelta sulla sua erogabilità poiché l'uso *off-label* di un farmaco non autorizzato in presenza di un farmaco, invece, espressamente autorizzato per tale patologia, espone il SSN a richieste risarcitorie.

Il TAR Emilia Romagna con ordinanza n. 48/2010, ritenendo accoglibili in parte i motivi del ricorso principale presentato dalla Novartis e ritenendo altresì condivisibili le doglianze della Regione Emilia Romagna in ordine alle questioni di legittimità costituzionale della normativa esistente, ordinava la trasmissione degli atti alla Corte Costituzionale ai fini del sindacato per la presunta violazione degli artt. 2, 3, 97 e 119 della Costituzione. In particolare la citata ordinanza segnala: "In tal modo si 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 ordinariamente autorizzato on-label, l'obbligo per il Servizio Sanitario Regionale 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 rispetto a quello – comunque parimenti efficace e già da tempo utilizzato quale farmaco off-label per la cura della patologia oftalmica D.M.L.E. fino al momento dell'immissione in commercio di "Lucentis". Sotto diverso angolo di visuale della stessa questione, il Collegio dubita che le suddette norme – ove prevedono che costituisca "valida alternativa" al farmaco straordinariamente autorizzato off-label, la sola esistenza sul mercato di un farmaco autorizzato on-label di almeno pari efficacia terapeutica, senza pertanto attribuire alcun rilievo, al fine di integrare il concetto di "valida alternativa", anche al necessario e imprescindibile fattore economico, correlato alla primaria esigenza di controllo della spesa pubblica – siano conformi al citato art. 119 della Costituzione, nella parte in cui la norma costituzionale detto controllo (e relativo contenimento della spesa in funzione di autosufficienza finanziaria) espressamente esige anche dalle amministrazioni regionali [...]."

Si sottolinea che il rinvio operato dal TAR Emilia Romagna degli atti di causa alla Corte Costituzionale non può che ritenersi necessitato da una forte esigenza di interpretazione del concetto di "valida alternativa terapeutica" che la disposizione normativa richiedeva al fine del rilascio dell'autorizzazione all'utilizzo in modalità off-label di un farmaco, in quanto già la Corte Costituzionale era intervenuta nel dichiarare l'illegittimità costituzionale della disposizione di cui all'art. 35 della L.R. Emilia Romagna n. 24/2009 che aveva introdotto il comma 3 bis nell'art. 36 della medesima legge, il quale si rammenta, era stato emanato al fine di offrire supporto normativo alla D.G.R. oggetto del citato giudizio, laddove stabiliva che la Regione potesse tramite la CRF prevedere l'uso di farmaci in modalità off-label, nel caso in cui a parità di efficacia e di sicurezza rispetto ai farmaci autorizzati in modalità on-label, si potesse ottenere una significativa riduzione della spesa farmaceutica.

Nel frattempo la Novartis presentava dinanzi al TAR del Veneto ricorso n. 280/2012 per l'annullamento della D.G.R. Veneto n. 2352/2011. In tale sede il TAR del Veneto ordinava l'acquisizione di una dettagliata relazione circa la pericolosità dell'uso intravitale di Avastin fino a giungere con la sentenza n. 1147/2013, a seguito peraltro dell'adozione della determina n. 10 del 18 ottobre 2012 ad opera dell'AIFA che escludeva definitivamente l'Avastin dalla lista dei farmaci rimborsabili dal SSN in relazione a studi clinici che ne segnalavano gravi reazioni avverse, ad annullare i provvedimenti adottati dalla Regione Veneto. Il TAR del Veneto, pur accogliendo il ricorso presentato dalla Novartis, provvedeva, altresì, a trasmettere gli atti alla Corte dei Conti competente in relazione alle affermazioni contenute nella memoria deposi-

tata in sede di causa dalla Regione Veneto laddove si affermava che il SSN si era trovato, a seguito dell'elevata differenza di prezzo tra i due farmaci (Avastin e Lucentis), a dover fronteggiare un aggravio di spese sanitario significativo, in modo tale da far verificare all'organo competente se la determina dell'AIFA soprarrichiamata abbia comportato un illegittimo esborso di denaro pubblico. Tale sentenza è stata poi oggetto di appello di fronte al Consiglio di Stato.

L'esito del giudizio della Corte Costituzionale è stato molto atteso, non solo dalla Regione Emilia Romagna, quale parte del procedimento da cui traeva origine la questione di costituzionalità delle disposizioni sopra richiamate, ma anche da tutti gli operatori del settore e dalle varie istituzioni coinvolte. Con la sentenza n. 151 del 19/5/2014 la Corte Costituzionale si pronuncia sul rinvio pregiudiziale del TAR Emilia Romagna dichiarando l'inammissibilità della questione di legittimità costituzionale posta alla sua attenzione. Invero, però, con la citata sentenza la Suprema Corte dà una interpretazione dirimente sul concetto di "valida alternativa terapeutica" e precisamente: *"Il criterio della "valida alternativa" presuppone, dunque, la comparazione da parte dell'Agenzia dei farmaci "equivalenti" sotto il profilo sia medico-scientifico, sia economico, atteso che un farmaco alternativo da un punto di vista medico-scientifico potrebbe non essere una "valida alternativa terapeutica" quando non garantisca - dal punto di vista economico - finanziario - una sufficiente utilizzazione a carico del SSN in termini di rapporto numerico tra dosi acquistabili del farmaco e pazienti curabili, così realizzando condizioni economicamente non accettabili e discriminatorie tali da limitare l'accesso alle cure e, dunque, ledere la tutela del diritto alla salute costituzionalmente garantita. Lo stesso può dirsi nell'ipotesi inversa"*.

L'interesse in gioco nella vicenda in questione, sottolineato proprio dalla poc'anzi citata pronuncia costituzionale, tenendo presente la necessità di rendere un servizio pubblico volto alla tutela della salute e, nel contempo, interesse della collettività, non può prescindere dai costi che la collettività è tenuta a sostenere e nell'attuale fase di grave crisi economica se *"non in un'astratta, irrealistica e ormai, inattuale considerazione dei valori costituzionali in gioco"*, come acutamente osservava il Consiglio di Stato con ordinanza n. 2021/2014 nel ricorso n. 9133/2013 presentato dalla Regione Veneto avverso la sentenza n. 1147/2013 pronunciata dal Tar Veneto con la quale ne sospendeva l'efficacia esecutiva.

Nell'ambito delle iniziative promosse dalla Regione Emilia Romagna si segnala anche il finanziamento di una revisione della letteratura in materia di efficacia e sicurezza dei diversi farmaci, tale ricerca affidata al Centro Cochrane Italiano, concludeva che: *"I dati suggeriscono che non ci sono prove che il Lucentis sia più sicuro di Avastin se si considerano tutte le informazioni disponibili da studi clinici randomizzati e controllati. Tuttavia, alcune limitazioni nelle analisi devono essere tenute in considerazione: le definizioni di eventi avversi gravi sono molto eterogenee; alcuni eventi avversi sono rari; in*

alcuni studi la segnalazione degli eventi avversi gravi potrebbe non essere ottimale; i dati di alcuni studi possono non essere stati pubblicati".

L'indagine dell'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato

Nell'ambito della vicenda in questione un ruolo rilevante è stato svolto dall'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato (AGCM), che ha compiuto una specifica indagine in ordine ad una possibile intesa anticoncorrenziale posta in essere dalle aziende farmaceutiche produttrici dei due farmaci Avastin e Lucentis. L'indagine in parola ha preso le mosse nel febbraio 2013 sulla base delle segnalazioni ricevute da detta Autorità ad opera dell'Associazione italiana unità dedicate autonome private di day surgery, della Società Oftalmologica Italiana, della stessa Regione Emilia-Romagna, nonché dell'Associazione di consumatori Altroconsumo. L'istruttoria compiuta dall'AGCM apre uno scenario sconcertante in ordine ai rapporti intercorrenti tra le due ditte produttrici dei due farmaci Avastin e Lucentis con citate una serie di e-mail che molto fanno riflettere sulle dinamiche interne alle dette case farmaceutiche produttrici.

In particolare afferma l'Autorità Garante della Concorrenza e il Mercato (AGCM): *"le evidenze descritte dimostrano che la Roche e Novartis, anche attraverso le controllate Roche Italia e Novartis Farma, hanno posto in essere una concertazione pervasiva e continuata volta ad 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 pubblico che privato. [...] I contenuti specifici dell'intesa: 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[...]. 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 condizionamento della domanda. Tale manipolazione è stata perseguita da un lato tramite la produzione e diffusione di notizie in grado di 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 (Gli studi cui si fa riferimento sono lo studio americano CATT - Comparison of Age related ma-*

cular degeneration Treatments Trials - promosso dal National Institute of Health e dallo studio inglese IVAN - *Inhibit VEGF in Age-related choroidal neovascularisation* - promosso anch'esso da una istituzione pubblica, in questo caso dal National Healthcare System inglese) [...] 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 e mail 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”.

E ancora concludeva l'Autorità: “I due gruppi [farmaceutici] si sono accordati illecitamente per ostacolare la diffusione dell'uso di un farmaco molto economico, Avastin, nella cura della più diffusa patologia della vista tra gli anziani e di altre gravi malattie oculistiche, a vantaggio di un prodotto molto più costoso, Lucentis, differenziando artificialmente i due prodotti. Per il Sistema Sanitario Nazionale l'intesa ha comportato un esborso aggiuntivo stimato in oltre 45 milioni di euro nel solo 2012, con possibili maggiori costi futuri fino a oltre 600 milioni di euro l'anno. A Novartis e Roche sono state imposte sanzioni rispettivamente di 92 e 90,5 milioni di euro [...] ciò ha reso particolarmente difficoltoso l'accesso alle cure per i malati di patologia della vista gravi e diffuse, avendo prodotto sicuri effetti sul bilancio economico del sistema sanitario nel suo complesso”.

La sanzione amministrativa inflitta dall'AGCM è stata estremamente onerosa ben 180 milioni di euro per le aziende farmaceutiche parti del procedimento, con una forte risonanza mediatica dall'esito dell'indagine.

Successivamente la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA, nel corso nella seduta del 9 e 10 giugno 2014, si è espressa a favore dell'inserimento di bevacizumab (Avastin) nell'elenco dei farmaci erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), ai sensi della legge 648/96, per il trattamento della degenerazione maculare legata all'età (AMD).

L'inserimento veniva effettuato “individuando all'unanimità una serie di condizioni indispensabili a tutela della salute dei pazienti” e precisamente:

- “il confezionamento in monodose del farmaco bevacizumab per l'uso intravitale dovrà essere effettuato, per garantirne la sterilità, esclusivamente dalle farmacie ospedaliere in possesso dei requisiti necessari, nel rispetto delle Norme di Buona Preparazione;
- la somministrazione di bevacizumab per uso intravitale

dovrà essere riservata a centri oculistici ad alta specializzazione presso ospedali pubblici individuati dalle Regioni;

- la somministrazione del farmaco potrà avvenire solo previa sottoscrizione da parte del paziente del consenso informato, che contenga le motivazioni scientifiche accompagnate da adeguate informazioni sull'esistenza di alternative terapeutiche approvate, seppure ad un costo più elevato a carico del SSN;
- l'attivazione di un registro di monitoraggio a cui sia allegata la scheda di segnalazione delle reazioni avverse”.

Il parere della CTS dell'AIFA è stato espresso alla luce delle richieste avanzate dalle Regioni Veneto ed Emilia Romagna per l'inserimento di bevacizumab nella lista della legge 648/96 per la degenerazione maculare legata all'età, visto il parere del Consiglio Superiore di Sanità (CSS) in merito al profilo di sicurezza e di efficacia dei farmaci Avastin e Lucentis (sezione V seduta del 15 aprile 2014) e la nuova regolamentazione sull'uso off-label dei farmaci (D.L. 20 marzo 2014, n. 36 convertito in Legge 16 maggio 2014, n. 79). L'esclusione delle strutture ospedaliere private ha naturalmente determinato una ulteriore reazione da parte delle associazioni delle stesse, con ulteriori azioni anche legali.

Le modifiche normative

Un primo tentativo di operare una modifica normativa sull'utilizzo in modalità *off-label* dei farmaci era stato effettuato nell'ambito del cosiddetto Decreto Balduzzi (D.L. 158/2012), ma tali disposizioni non furono convertite in legge.

Solo all'esito dell'indagine dell'AGCM si riapriva la questione sul versante politico con un intervento specifico del Legislatore che provvedeva ad adottare il Decreto legge 20 marzo 2014, n. 36. La soluzione originariamente prospettata dal Legislatore risultava alquanto complessa, artificiosa e in sede di conversione del sopracitato decreto con Legge 16 maggio 2014, n. 79 si procedeva ad una complessiva riscrittura della norma. In particolare è utile segnalare i seguenti punti:

- “anche su richiesta delle regioni e delle province autonome di Trento e di Bolzano o delle società scientifiche nazionali del settore clinico di specifico interesse, sentito il Consiglio superiore di sanità, alla sperimentazione clinica di medicinali per un impiego non compreso nell'autorizzazione all'immissione in commercio”.
- “Anche se sussista altra alternativa terapeutica nell'ambito dei medicinali autorizzati, previa valutazione dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), sono inseriti nell'elenco di cui al comma 4, con conseguente erogazione a carico del Servizio sanitario nazionale, i medicinali che possono essere utilizzati per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purchè tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza. In tal caso l'AIFA attiva

idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti e assume tempestivamente le necessarie determinazioni”.

Tale modifica normativa recepisce le richieste delle Regioni di poter promuovere delle sperimentazioni su indicazioni diverse da quelle registrate e amplia il possibile utilizzo off label dei farmaci, mantenendo il ruolo centrale dell'AIFA nel governo complessivo dell'assistenza farmaceutica.

Discussione

Non c'è dubbio che la regolamentazione dell'utilizzo dei farmaci nel sistema normativo è finalizzata alla garanzia della sicurezza del paziente e dell'efficacia, nonché dell'economicità dei trattamenti. Nel caso specifico l'uso del farmaco Avastin è consolidato in molti altri paesi, ma la regolamentazione veniva a limitarne l'uso.

Le scelte adottate dall'AIFA, formalmente corrette in quanto determinate dal previgente sistema normativo e dalla segnalazioni di taluni eventi avversi, potevano essere diverse in una visione più complessiva della problematica, stante il ruolo centrale che tale Agenzia è chiamata a svolgere. Certamente la definizione fornita dalla Corte Costituzionale del concetto di “valida alternativa terapeutica” testimonia che tale locuzione non doveva ridursi ad un mero riscontro circa l'esistenza in commercio di farmaci già autorizzati per quella patologia, quanto, invero, ferma restando l'esistenza di evidenze scientifiche al riguardo, estendersi ad una valutazione di efficacia ed appropriatezza in modo tale che potesse ritenersi “non valida alternativa” l'esistenza di un farmaco autorizzato in modalità on-label ma che dal punto di vista economico non fosse stato in grado di garantire una efficiente sua utilizzazione nel sistema sanitario pubblico. L'AIFA, dal canto suo, ha sempre evidenziato di aver correttamente svolto il proprio ruolo in relazione alla negoziazione del prezzo del farmaco, che in effetti è in Italia tra i più bassi in Europa, mostrando di aver esercitato con positivo esito le competenze attribuite dal nostro ordinamento.

Nell'ambito di questa vicenda alcune Regioni hanno manifestato una significativa capacità di iniziativa e svolto un ruolo rilevante, anche sconfinando le proprie competenze, al fine di sollecitare, come in effetti è accaduto, un intervento che potesse superare la situazione determinata dal quadro normativo esistente. Da queste affermazioni scaturisce, però, l'ulteriore domanda su cosa, invece, abbiano fatto le altre Regioni che silenti sembrano aver loro malgrado accettato quanto accadeva. Naturalmente è facile immaginare che l'azione congiunta di più Regioni avrebbe potuto ridurre il protrarsi di questa vicenda, evitando un grande dispendio di risorse pubbliche in un momento, peraltro, di forte contenimento della spesa sanitaria.

Impeccabile appare la parte svolta dall'ordine giudiziario.

In ogni provvedimento (ordinanza, sentenza) pronunciato appare immediatamente visibile la complessità della vicen-

da tecnico-giuridica posta all'esame dell'autorità giudiziaria e di come questa sia stata risolta, con spunti di approfondimento, di interpretazione delle norme nella logica di un equilibrato contemperamento degli interessi di cui ciascuna parte chiedeva tutela. Ne è una riprova il rinvio del TAR dell'Emilia Romagna alla Corte Costituzionale per la valutazione di legittimità costituzionale degli artt. 1, comma 4, del D.L. n. 536/1996, convertito dalla L. 23.12.2006, n. 448 e 8 del D.Lgs. n. 219/2006, per violazione dell'art. 2, 3, 97 e 119 della Costituzione nonostante la precedente pronuncia della Corte Costituzionale n. 8/2011 sulla accertata illegittimità costituzionale della L.R. Emilia Romagna n. 24/2009 che aveva già trattato, sebbene in termini differenti, le medesime questioni. Anche la sentenza del TAR del Veneto n. 1147/2013 con la quale, nell'accogliere il ricorso presentato dalla Novartis, il TAR rinvia gli atti di causa alla Corte dei Conti competente per gli opportuni approfondimenti in ordine ai presunti danni stimati dalla Regione Veneto sul sistema sanitario in ordine alla mancato inserimento di Avastin nella Lista 678. Anche l'interpretazione fornita al concetto di “valida alternativa” dalla Corte Costituzionale torna a porre al centro il necessario contemperamento degli aspetti economici nell'assicurare in termini di appropriatezza ed efficacia i livelli di assistenza, anche quando si tratta dell'erogazione di un farmaco.

Le scelte effettuate dalle aziende farmaceutiche coinvolte sono riportate nelle risultanze di cui al documento istruttorio contenuto nel provvedimento dell'AGCM, le quali, sebbene censurate, rispondono al perseguimento di “interessi particolari”; è utile segnalare che nel documento relativo al Bilancio sociale di una delle aziende farmaceutiche, vi è un parte che recita: “*Infine, i pazienti e la società possono beneficiare concretamente dei prodotti farmaceutici solo se possono accedervi. Per questo motivo [...] collabora con partner locali e internazionali allo scopo di migliorare l'erogazione delle cure mediche attraverso programmi di divulgazione, servizi di medicina preventiva più efficaci e una migliore accessibilità ai farmaci*”.

Conclusioni

Il “caso Avastin” può dirsi emblematico delle potenzialità e dei limiti del sistema, nonché della complessità dei ruoli che le istituzioni rappresentative di interessi pubblici sono chiamate a svolgere. Il ruolo svolto da alcune Regioni e gli atti posti in essere dalla magistratura evidenziano una capacità del sistema di comprensione dei fenomeni e di reazione, pur nella complessità delle procedure, mentre il Legislatore nazionale è intervenuto solo tardivamente.

Il caso si pone nella prospettiva più generale del rapporto dei sistemi sanitari con le Aziende farmaceutiche, che spazia dal tema della valutazione dell'affidabilità della ricerca in ambito farmacologico (Seife, 2013) sino alla difficoltà nel definire le modalità di definizione del costo dei farmaci, per la necessità di trovare un punto di equilibrio tra la remunera-

razione delle Aziende e la sostenibilità della spesa sanitaria (Banfi et al; Messori). Nel caso specifico, la comparazione dell'efficacia del trattamento con Avastin rispetto ai farmaci registrati è stata infatti promossa da istituzioni pubbliche (National Health System inglese e National Institute of Health americano), ma non in Italia, con tutte le difficoltà operative che lo sviluppo di una ricerca di questo tipo ha per un ente pubblico (Martin et al., 2010); mentre rispetto al tema della determinazione del prezzo è utile segnalare come una inchiesta giornalistica rilevava come la differenza di prezzo tra le diverse molecole per il trattamento intravitale non sembra giustificata dalle procedure di produzione (Whoriskey e Keating, 2013).

Le risultanze della indagine dell'AGCM evidenziano condotte interne che dimostrano una mancata percezione dei riflessi concreti sulla salute di scelte operate. Le organizzazioni rappresentano l'architettura dei sistemi attuali, come acutamente rilevato da Simon (Simon, 2000), ma possono determinare fenomeni anomali, caratterizzati da una sostituzione della responsabilità tecnica alla responsabilità morale (Bauman, 1992) e, specie per le organizzazioni che operano in ambito sanitario, possono produrre effetti fortemente negativi eliminando la percezione della responsabilità individuale (Appignanesi, 2014). Sebbene sia notorio che la tutela della salute costituisce uno dei principi cardine del nostro sistema giuridico, le scelte e le modalità con cui si utilizzano le necessariamente limitate risorse economiche a disposizione, incidono sulla realizzazione di tale tutela: in questo caso, la Regione Emilia Romagna segnala come per ogni milione di euro di spesa sanitaria evitabile corrisponda "a circa 12 medici, o 28 infermieri, o 34 ausiliari, oppure a 44.000 visite specialistiche".

In conclusione, nella vicenda si realizza un esempio del possibile contrasto tra le due modalità di intendere il concetto di giustizia segnalate da Amartya Sen: *nīti* e *nyāya*. Ricorda Sen che "tra le applicazioni principali del termine *nīti* ci sono quelle all'adeguatezza di una organizzazione e alla correttezza

di comportamento. Fa da contraltare a *nīti* il termine *nyāya* che corrisponde al concetto generale di giustizia realizzata. In questo quadro il ruolo delle istituzioni, delle leggi e dell'organizzazione, per quanto importante, deve inserirsi nella prospettiva più ampia e comprensiva del *nyāya*, il quale è necessariamente legato al mondo così come è fatto realmente, anziché solo alle istituzioni o alle regole date" (Sen, 2009).

In questo caso alla correttezza formale del rispetto delle norme in materia di autorizzazione dei farmaci è corrisposto un effetto fortemente distorto sul complesso del sistema sanitario, determinando un ostacolo all'accesso a un farmaco e un rilevante assorbimento di risorse.

Bibliografia

- Appignanesi R. *Una riflessione sulle professioni sanitarie nell'ambito delle organizzazioni burocratiche*. Medicina e Morale 2014;63:247-75.
- Banfi R, Attanasio F, Palazzi N, et al. *Avastin versus Lucentis. Il caso di due farmaci intrappolati tra sostenibilità, prescrizione off-label e pratica clinica*. Giornale italiano di Farmacia clinica 2013;27:15-21.
- Bauman Z. *Modernità e olocausto*. Il Mulino, Bologna 1992:143.
- Martin DF, Maguire MG, Fine LF. *Identifying and eliminating the roadblocks to comparative-effectiveness research*. N Eng J Med 2010;363:105-6.
- Messori A. *Avastin-Lucentis: off-label e dintorni*. Recenti Prog Med 2014;105:137-40.
- Seife C. *La ricerca farmaceutica è affidabile*. Le Scienze 2013;2:31-9.
- Sen A. *L'idea di giustizia*. Oscar Mondadori, Milano 1999.
- Simon HA. *Scienza economica e comportamento umano*. Edizioni di Comunità, Roma 2000:117-8.
- Whoriskey P, Keating D. *An effective eye drug is available for \$50. But many doctors choose a \$2,000 alternative*. The Washington Post 2013;7 December.
- URL: http://www.washingtonpost.com/business/economy/an-effective-eye-drug-is-available-for-50-but-many-doctors-choose-a-2000-alternative/2013/12/07/1a96628e-55e7-11e3-8304-caf30787c0a9_story.html