

SANITA': Farmacia - Medicinali - Regioni - Competenza in materia di appropriatezza, prescrivibilità - Esclusione.

Cons. Stato, Sez. III, 18 maggio 2022, n. 3929

- in *Il Foro amm.*, 5, 2022, pag. 618.

“[...] la Regione non può sovrapporre la propria valutazione tecnica ad una valutazione di appropriatezza, prescrivibilità e rimborsabilità già compiuta dall’AIFA a livello nazionale, in quanto attinente ai livelli essenziali di assistenza.

In particolare, giova rammentare che il complesso delle disposizioni legislative dedicate a regolare la materia attribuisce esclusivamente all’AIFA - l’Agenzia Italiana del Farmaco – le funzioni relative al rilascio dell’autorizzazione all’immissione in commercio dei medicinali, alla loro classificazione, alle relative indicazioni terapeutiche, ai criteri delle pertinenti prestazioni, alla determinazione dei prezzi, al regime di rimborsabilità e al monitoraggio del loro consumo [...]”.

Visti il ricorso in appello e i relativi allegati;

Visto l’atto di costituzione in giudizio della Regione Autonoma della Sardegna;

Visti tutti gli atti della causa;

Relatore, nell’udienza pubblica del giorno 21 aprile 2022, il Cons. Umberto Maiello e dato atto della presenza, ai sensi di legge, degli avvocati delle parti come da verbale dell’udienza;

Ritenuto e considerato in fatto e diritto quanto segue.

FATTO e DIRITTO

1. La Novartis Farma S.p.a., distributrice in Italia del medicinale Lucentis a base di Ranibizumab, ha impugnato in primo grado la DGR n. 40/7 del 4 agosto 2020 con cui la Regione Autonoma della Sardegna, nel prendere atto della sovrapposibilità, in termini di efficacia e sicurezza, dei medicinali Lucentis, a base di Ranibizumab, e Avastin, a base di Bevacizumab, per la somministrazione intravitale di farmaci (codice 14.79), nelle indicazioni terapeutiche relative al trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all’età (AMD) e compromissione visiva causata da edema maculare diabetico (DME), ha previsto per tali prestazioni il rimborso del solo costo d’acquisto della preparazione intravitale di Avastin, medicinale distribuito in Italia dalla società Roche.

1.1. Mentre Lucentis è un medicinale ordinariamente utilizzato per il trattamento delle patologie suddette previste nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, cioè “*on label*”, Avastin è un

medicinale destinato alla cura del tumore al colon con somministrazione intravena ed è utilizzato in ambito oftalmico “*off label*”, cioè al di fuori del perimetro operativo delle indicazioni terapeutiche formalmente autorizzate, e previa manipolazione attuata in laboratorio per adattarlo alla somministrazione intravitreale a determinate condizioni stabilite da determinazioni dell’AIFA.

1.2. Avverso la predetta delibera, la Novartis Farma S.p.a. ha articolato innanzi al TAR per la Sardegna le seguenti ragioni di doglianza:

I) nullità assoluta dei provvedimenti impugnati per difetto di attribuzione con riferimento all’art. 117 Cost. anche in relazione allo Statuto di autonomia della Regione Autonoma della Sardegna (L. Stat. reg. n. 3/1948, art. 3, 4, 5, 6 e 27) e alla legge regionale 28 luglio 2006, n. 10, o, in subordine, nullità per violazione dell’art. 6 del decreto-legge n. 347/ 2001 conv. in legge n. 405/2001, anche in relazione all’articolo 1 del decreto legislativo n. 502/1992, e successive modificazioni in materia di livelli essenziali di assistenza (successivamente definiti con DPCM 12 gennaio 2017) ed in relazione altresì alla legge regionale 28 luglio 2006, n. 10; in subordine, annullabilità per le medesime violazioni di legge e incompetenza;

II) violazione dell’art. 15 comma 11-*ter*, d.l. n. 95/2012, convertito dalla L. n. 135/2012 come modificato dal d.l. n. 179/2012, conv. dalla l. n. 135/2012 e della conseguente determinazione AIFA n. 818 del 23 maggio 2018 “*Procedura di applicazione dell’articolo 15 comma 11 ter del decreto legge 6 luglio 2012, n. 95*”, incompetenza e violazione e/o falsa applicazione degli artt. 117, comma 2, lettera *m*), comma 3 e comma 6, e 5 Costituzione;

III) violazione dell’art. 1, comma 4-*bis*, della l. n. 648/1996 e dei principi generali della libertà prescrittiva del medico e del diritto alla salute e alla libertà di cura dei pazienti, quali espressione degli artt. 3 e 32 Cost.;

IV) eccesso di potere per carenza e illogicità della motivazione, difetto di istruttoria e travisamento dei necessari presupposti di fatto e di diritto, violazione dell’art. 41 Cost. sotto il profilo della tutela della libertà economica e della concorrenza;

V) violazione, sotto altri profili, dell’art. 1, comma 4 e comma 4-*bis*, del d.l. n. 536/1996, conv. in l. n. 648/1996 in relazione all’art. 3 del d.l. n. 23/1998 conv. in l. n. 94/1998;

VI) violazione dell’art. 5 del d.l. n. 159/2007 (l. n. 222/2007) e dell’art. 15 del d.l. n. 95/2012 (l. n. 135/2012) e delle disposizioni attuative periodicamente emanate da AIFA;

VII) violazione della riserva di legge stabilita dall’art. 23 Cost.

2. Con la sentenza n. 698/2021, qui gravata, il TAR ha respinto il ricorso.

3. La società Novartis Farma S.p.a., con il mezzo in epigrafe, dopo aver dato atto di alcuni precedenti, giudiziari e amministrativi, a suo avviso rilevanti per dirimere l’odierna controversia (TAR per la Lombardia, n. 1533/2020, confermata da Cons. St., sez. III, n. 3648/2021; annullamento d’ufficio

della DGR Emilia Romagna n. 977/2019), ha censurato le statuizioni in cui si articola la suindicata sentenza del TAR per la Sardegna all'uopo articolando i seguenti motivi di gravame:

a) con il primo motivo di ricorso, afferente al superamento dei limiti delle attribuzioni di cui la Regione ha fatto uso, la società appellante censura la sentenza appellata nella parte in cui ha ritenuto che, con riguardo alla DGR impugnata, non sia ravvisabile alcuna fattispecie di nullità, né sostanziale né testuale, e neppure, sotto il più contenuto profilo dell'annullabilità dell'atto, il dedotto vizio per incompetenza.

Anzitutto, la Regione Sardegna sarebbe intervenuta sul costo di rimborsabilità del farmaco con un mero atto amministrativo, privo di valore e forza legislativa o regolamentare e, come tale, inidoneo a disciplinare la materia.

Inoltre, rispetto all'eccepita nullità dell'atto per violazione dell'art. 6, comma 2-bis, del d.l. n. 347/2001, convertito in legge n. 405/2001, la motivazione del giudice di prime cure sarebbe del tutto assente.

Peraltro, la DGR avrebbe obbligato all'utilizzo del medicinale Avastin a danno dei medicinali utilizzati "on label". L'AIFA sarebbe intervenuta sul tema con la "Nota 98" che certificherebbe che i medicinali qui in rilievo sono tutti prescrivibili a carico del SSN con il prezzo approvato per ciascuno di essi, non istituirebbe alcuna equivalenza tra Avastin e gli altri medicinali né attesterebbe quella relazione di sovrapposibilità di cui all'art. 6, comma 1, del d.l. n. 347/2001 (l. 16 n. 405/2001) che legittimerebbe le Regioni a prendere provvedimenti amministrativi limitativi della rimborsabilità dei farmaci;

b) la società appellante denuncia, altresì, la violazione del comma 11-ter dell'art. 15 del decreto legge n. 95/2012 conv. con legge n. 135/2012. La Regione avrebbe adottato la DGR impugnata in assenza di una motivata e documentata valutazione dell'AIFA in merito all'equivalenza terapeutica tra i medicinali. D'altro canto, tale equivalenza nemmeno vi potrebbe essere poiché i principi attivi dei due farmaci dovrebbero appartenere, ai sensi della determinazione AIFA n. 818/2018, "alla stessa classificazione ATC 4° livello". La legge stessa non ammetterebbe il confronto tra un principio attivo per indicazioni "on label" e un principio attivo per indicazioni "off label";

c) Novartis censura, altresì, la sentenza impugnata nella parte in cui ha sostenuto che la DGR impugnata permetta di utilizzare il medicinale Lucentis giustificandone l'uso. La DGR violerebbe, invece, l'art. 1, comma 4-bis, della l. n. 648/1996 e i principi generali della libertà prescrittiva del medico e del diritto alla salute e alla libertà di cura dei pazienti. La determinazione di AIFA che inserisce Avastin nella lista 648 (determina n. 611/2018) prescrive, tra l'altro, che "la somministrazione del farmaco deve 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 seppur a un costo più elevato a carico del Servizio sanitario nazionale". Nella situazione creata dalla DGR impugnata l'informazione sulla possibile alternativa *on label* più costosa sarebbe completamente omessa: non sussisterebbe alcuna alternativa, essendo le strutture sanitarie costrette dal limite del rimborso a somministrare il solo medicinale "*off label*";

d) la società appellante chiede la riforma della decisione di primo grado anche nella parte in cui ha respinto le deduzioni in ordine al denunciato eccesso di potere per carenza e illogicità della motivazione, difetto di istruttoria e travisamento dei necessari presupposti di fatto e di diritto, oltre che violazione dell'art. 41 Cost. sotto il profilo della tutela della libertà economica e della concorrenza. Parte della motivazione della DGR impugnata sarebbe illegittimamente dedicata alla "vicenda Antitrust" che in passato ha coinvolto i medicinali in questione. Ad avviso dell'appellante, "*se è ammissibile un rapporto concorrenziale tra medicinali utilizzati on-label e medicinali off label, ciò significa che occorre lasciare alle dinamiche del mercato (ovvero alla valutazione clinica del caso in sede di terapia) la scelta tra gli uni e gli altri*".

e) Novartis denuncia, altresì, la violazione delle norme che governano l'uso "*off label*" di un medicinale. L'art. 3 della c.d. "*legge Di Bella*" rimetterebbe l'utilizzo "*off label*" di un medicinale ad una necessaria valutazione in scienza e coscienza da parte del medico circa l'impossibilità di trattare un paziente con medicinali già autorizzati. L'art. 1, comma 4-*bis*, della legge n. 648/1996, consente l'inserimento del farmaco Avastin nella cd. "lista 648" (poi decretata da AIFA), anche in presenza di valida alternativa terapeutica sulla base di criteri di economicità e appropriatezza, offrendo così al medico un'ulteriore (e presuntivamente più economica) possibilità terapeutica, ma non equiparerebbe i medicinali che vi sono inseriti ai medicinali *on label*, che, ad avviso dell'appellante, devono comunque rimanere, ai sensi dell'art. 3 della c.d. "*legge Di Bella*", la prima scelta;

f) la società appellante sostiene, inoltre, che la DGR impugnata altererebbe il sistema del controllo dei prezzi (contrattati con AIFA) e dei consumi in base al quale annualmente l'AIFA assegna ad ogni titolare di AIC e per ogni singolo medicinale un *budget* di consumo e, nel caso di sfioramento, provvede al calcolo e al recupero dell'eccedenza, imponendo alle imprese il pagamento di un "*pay-back*" suddiviso proporzionalmente tra le varie Regioni nelle quali lo sfioramento si è verificato;

g) infine, Novartis insiste nel sostenere che la DGR impugnata violi la riserva di legge di cui all'art. 23 Cost., rappresentando una prestazione imposta sotto un duplice profilo alternativo: patrimoniale e personale. "*Patrimoniale perché impone agli operatori economici che intendano offrire i medicinali oftalmici agli enti del Servizio Sanitario Regionale uno "sconto" ulteriore rispetto a quelli pattuiti in sede di negoziazione del prezzo con AIFA fino a raggiungere il prezzo di vendita (del tutto*

improponibile) commisurato al costo di Avastin frazionato e diluito; personale perché, nel difetto di tale “sconto” impone ai medici e ai pazienti l’uso di Avastin off-label”.

3.1. Resiste in giudizio la Regione Autonoma della Sardegna.

3.2. Le parti hanno depositato memorie a sostegno delle rispettive tesi replicando a quelle avversarie.

3.3. Con ordinanza n. 6207 del 19.11.2021 questa Sezione ha accolto l’istanza cautelare avanzata dall’appellante e, per l’effetto, sospeso l’esecutività della sentenza appellata, nonché la delibera regionale impugnata in primo grado.

3.4. All’udienza del 21 aprile 2022 il ricorso è stato trattenuto in decisione.

4. L’appello è fondato e, pertanto, va accolto.

4.1. Anzitutto, vale premettere che alcun dubbio residua sulla procedibilità della domanda spiegata da Novartis nonostante la riferibilità della delibera gravata all’esercizio 2020, oramai decorso.

L’appellante ha, invero, confermato il proprio interesse alla decisione e, d’altro canto, in disparte le possibili implicazioni di ordine risarcitorio, la *quaestio iuris* qui devoluta resta rilevante per la conformazione dei futuri rapporti.

5. Venendo al merito della *res iudicanda*, e come anticipato nella narrativa in fatto, il nucleo essenziale della controversia devoluta alla cognizione del Collegio verte sulla compatibilità con la disciplina di settore della delibera adottata dalla Giunta Regionale della Sardegna, n. 40/7 del 4 agosto 2020, nella parte in cui ha deliberato “*di prendere atto della assodata sovrapposibilità, in termini di efficacia e sicurezza, dei medicinali per uso umano Lucentis® e Avastin® per la prestazione somministrazione intravitreale di farmaci (codice 14.79), nelle indicazioni terapeutiche trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all’età (AMD) e compromissione visiva causata da edema maculare diabetico (DME)*” prevedendo al contempo che “*sarà rimborsato il solo costo d’acquisto della preparazione intravitreale di Avastin®*”.

5.1. La tenuta della decisione reiettiva del ricorso di primo grado, rispetto ai motivi di gravame qui articolati dalla società Novartis, presuppone, anzitutto, una preliminare puntualizzazione in ordine allo specifico regime di utilizzabilità dei farmaci in comparazione onde misurare l’impatto su di esso generato dalla delibera suindicata e, poi, una ricostruzione della cornice giuridica di riferimento avendo riguardo anche alla natura e agli eventuali limiti delle attribuzioni riservate alle Regioni *in subiecta materia*.

6. Tanto premesso, e procedendo nel solco delle coordinate metodologiche appena tracciate giova, in apice, precisare che il fabbisogno a presidio del quale si pone la suindicata delibera regionale è compiutamente perimetrato nello stesso preambolo di tale atto in cui giustappunto si evidenzia che la Giunta regionale della Sardegna, con la deliberazione n. 24/19 del 8 maggio 2020, ha aggiornato il nomenclatore tariffario regionale della specialistica ambulatoriale con l’inserimento della prestazione

“*Iniezione intravitreale di sostanze terapeutiche*” (codice prestazione 14.79). La tariffa individuata, pari ad euro 284, comprende un pacchetto di prestazioni ambulatoriali finalizzate alla somministrazione di un singolo trattamento terapeutico (PCCA). La deliberazione succitata, nella tariffa individuata esclude il costo del farmaco somministrato per via intravitreale, che viene rimborsato interamente previa verifica dell’appropriatezza prescrittiva, del rispetto delle direttive nazionali e regionali in materia di assistenza farmaceutica e della rendicontazione nel flusso “distribuzione diretta farmaci”.

E’, dunque, per fronteggiare tale ultima esigenza – di gestione economica dell’approvvigionamento del farmaco necessario per assicurare la suindicata prestazione assistenziale (“*Iniezione intravitreale di sostanze terapeutiche*”) nelle indicazioni terapeutiche trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all’età (AMD) e compromissione visiva causata da edema maculare diabetico (DME) – che la Regione è intervenuta muovendo dal principio della sostanziale sovrapposibilità, tra gli altri, dei medicinali Lucentis, a base di Ranibizumab, e Avastin, a base di Bevacizumab.

6.1. Segnatamente, come si evince anche dalla stessa decisione di primo grado, il farmaco Ranibizumab-Lucentis, distribuito in Italia da Novartis Farma S.p.a., è stato autorizzato con procedura comunitaria e con Decisione della Commissione Europea del 22 gennaio 2007; è commercializzato in Italia da Novartis Farma sin dal 2009, a seguito dell’ammissione alla rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale concessa con determinazione AIFA del 4 dicembre 2008 (pubblicata in *Gazz. Uff.* 18 dicembre 2008). Il farmaco, inserito nella classe di rimborsabilità H (*medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)*), ha un prezzo definito, come per tutti i medicinali erogati a carico del Servizio sanitario nazionale, a seguito di negoziazione con AIFA, da ultimo con determina AIFA del 16 settembre 2019.

6.2. Di contro, Bevacizumab-Avastin, autorizzato con procedura centralizzata e con Decisione della Commissione Europea del 12 gennaio 2005, è commercializzato in Italia da Roche Società per Azioni S.p.a. in forza della Determinazione 26 settembre 2005 per la terapia oncologica di alcune forme tumorali e per queste indicazioni ammesso alla rimborsabilità da parte del SSN.

In particolare, ad oggi è possibile prescrivere Avastin “*off label*” per la terapia sia della degenerazione maculare correlata all’età, sia della compromissione visiva dovuta a edema maculare diabetico, limitatamente ai pazienti con acuità visiva non peggiore di 20/40 alle seguenti condizioni:

-) allo scopo di garantirne la sterilità, il confezionamento in monodose del farmaco Bevacizumab per l’uso intravitreale è effettuato esclusivamente da parte di farmacie ospedaliere o di farmacie aperte al pubblico che siano in possesso dei necessari requisiti, nel rispetto delle norme di buona preparazione

della farmacopea italiana - XII edizione, secondo le indicazioni specificate in apposito allegato tecnico;

-) l'approvvigionamento e la relativa somministrazione di Bevacizumab per uso intravitreale sono riservati esclusivamente a centri ospedalieri ad alta specializzazione individuati dalle Regioni, nel rispetto del regime di fornitura dello stesso;

-) la somministrazione del farmaco deve 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 seppur a un costo più elevato a carico del Servizio sanitario nazionale;

-) l'attivazione di un registro di monitoraggio al quale sia allegata la scheda di segnalazione delle reazioni avverse.

6.3. Orbene, la premessa da cui prende abbrivio la delibera regionale gravata in prime cure, quanto alla rilevata sovrapposibilità dei due farmaci, si rivela aderente al regime conformativo rinveniente dai più recenti contributi dell'AIFA da cui si evince che, con l'unica eccezione dei pazienti con DME e visus non peggiore di 20/40 (corrispondente ad almeno 5/10), sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, i risultati clinici che il medico può prevedere di raggiungere a fronte del trattamento di AMD o DME con Bevacizumab, Ranibizumab, o Aflibercept sono da considerare del tutto sovrapposibili.

6.4. In tal senso, depone, tra le altre, la determina AIFA del 28 dicembre 2020, di istituzione della nota 98, come peraltro ben messo in evidenza di recente da questa Sezione in una controversia analoga a quella qui in rilievo (cfr. Cons. St., sez. III, 10 maggio 2021, n. 3648) e i cui principi verranno richiamati in prosieguo siccome qui replicabili, non essendovi ragione per discostarsene.

6.5. Segnatamente, questa Sezione ha evidenziato che, già con le sentenze n. 4990/2019 della Sesta Sezione e n. 4967/2019 sono state richiamate le statuizioni rese dall'AIFA e dal CSS relative alla sovrapposibilità tra i due farmaci Avastin e Lucentis quanto ad efficacia e sicurezza: *“il CSS, già nel suo parere del 15 aprile 2014, al fine di rendere un “giudizio tecnico incontrovertibile che valuti il rapporto di efficacia e sicurezza del Lucentis come sostanzialmente sovrapposibile a quello di Avastin” ha fatto espresso riferimento alla sovrapposibilità delle due molecole sostenendo che “I dati attualmente valutabili da parte della comunità scientifica evidenziano che i medicinali Lucentis (Ranibizumab) ed Avastin (Bevacizumab), pur nella diversità strutturale e farmacologica delle molecole, non presentano differenze statisticamente significative dal punto di vista dell'efficacia e della sicurezza nella terapia della degenerazione maculare senile”; “la logicità e congruità della scelta dell'AIFA trova conferma implicita nella decisione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità che ha ritenuto l'Avastin intraoculare un farmaco essenziale per l'umanità. Ciò non sarebbe di certo*

accaduto ove il medicinale avesse presentato rischi per i pazienti” (così testualmente Cons. Stato, Sez. III, n. 4967/2019).

6.6. La determina AIFA del 28 dicembre 2020, istitutiva della nota 98, ha sciolto ogni possibile dubbio in merito alla sovrapponibilità tra i farmaci qui in rilievo di guisa che, quanto alle indicazioni terapeutiche riferite alla prescrizione e alla somministrazione intravitreale di anti-VEGF nella AMD e DME, i farmaci utilizzabili *“on label”*, tra cui Ranibizumab-Lucentis, e anche Bevacizumab-Avastin, utilizzabile *off label*, sono prescrivibili a carico del Servizio Sanitario Nazionale con il prezzo approvato per ciascuno di essi.

Al contempo, la determinazione in esame sollecita il medico prescrittore *“di privilegiare la scelta della somministrazione economicamente più vantaggiosa, fatta salva la necessaria appropriatezza delle prescrizioni mediche”*.

6.7. Fin qui, dunque, il regime di utilizzabilità dei farmaci rinveniente dalle prescrizioni AIFA che, dopo aver dichiarato la sovrapponibilità tra i medicinali in questione, si pone nel solco delineato dalla giurisprudenza di settore a tutela della libertà prescrittiva del medico, prevedendo una mera raccomandazione onde orientare la scelta verso il farmaco economicamente più conveniente, nel rispetto, però, della appropriatezza terapeutica in relazione al singolo paziente, rimessa alla valutazione del medico prescrittore secondo scienza e coscienza.

Con tale determinazione, infatti, AIFA, si limita a prevedere, anche attraverso la compilazione della scheda multifarmaco, l'assolvimento di un onere di motivazione sulla scelta del medicinale da prescrivere, senza introdurre sanzioni economiche dirette o indirette a carico del medico che non si orienti verso tale scelta ovvero porre limitazioni al regime di prescrizione e rimborsabilità dei medicinali anti- VEGF.

Il medico è dunque libero di prescrivere il farmaco da lui ritenuto maggiormente appropriato al caso clinico che deve trattare; qualora la scelta di appropriatezza terapeutica ricada sul farmaco *on-label* più costoso del medicinale Avastin prescrivibile *off-label*, ciò non comporta alcuna conseguenza né economica né disciplinare per il prescrittore, né tantomeno comporta oneri a carico della struttura sanitaria presso cui il paziente è stato curato.

6.8. Vale, inoltre, soggiungere che nell'economia delle determine rese dall'AIFA in relazione ai farmaci qui in comparazione:

- non risulta affermato un rapporto di equivalenza ai sensi del comma 11-ter del d.l. n. 95/2012;
- non risulta dichiarata, ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 6 del d.l. n. 347/2001 (l. n. 405/2001), un'indicazione utile alla selezione di *“farmaci che, in relazione al loro ruolo non essenziale, alla presenza fra i medicinali concedibili di prodotti aventi attività terapeutica sovrapponibile secondo il*

criterio delle categorie terapeutiche omogenee, possono essere totalmente o parzialmente esclusi dalla rimborsabilità”.

6.9. Orbene, ad una piana lettura della deliberazione della Giunta Regionale n. 40/7 del 4 agosto 2020, recante “*Obiettivi di razionalizzazione e contenimento della spesa farmaceutica per l’anno 2020*”, appaiono di immediata e diretta evidenza i profili di manifesta distonia che pongono le statuizioni ivi compendiate, cui si riconnettono specifiche limitazioni alla prescrizione, al rimborso e all’erogazione del farmaco Ranibizumab-Lucentis, in rapporto di chiara e insanabile divergenza con le disposizioni AIFA che ne governano il relativo utilizzo.

Segnatamente, e come sopra anticipato, dopo aver preso atto “*della assodata sovrapponibilità, in termini di efficacia e sicurezza, dei medicinali per uso umano Lucentis® e Avastin® per la prestazione somministrazione intravitreale di farmaci (codice 14.79), nelle indicazioni terapeutiche trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all’età (AMD) e compromissione visiva causata da edema maculare diabetico (DME)*”, la Regione ha previsto che “*sarà rimborsato il solo costo d’acquisto della preparazione intravitreale di Avastin®*”.

In tal modo, la Regione è intervenuta a disciplinare il prezzo di rimborso del farmaco in maniera del tutto avulsa dai prezzi negoziati da AIFA ponendo un limite cogente che interferisce anche sulla libertà prescrittiva del farmaco.

Occorre, a questo punto, estendere il campo d’indagine procedendo, in coerenza con quanto anticipato in premessa, alla ricostruzione del quadro giuridico di riferimento onde verificare, in aderenza con i motivi di gravame articolati dall’appellante, se la scelta operata dalla Regione Sardegna si uniformi ai principi giuridici che governano la materia.

7. Tanto premesso, ritiene il Collegio che abbiano pregio le deduzioni dell’appellante, anzitutto, nella parte in cui lamentano l’improprio sconfinamento della Regione Sardegna dai limiti che, nell’ambito delle competenze multilivello predicabili *in subiecta materia*, segnano le sue attribuzioni.

7.1. Sul punto, non può che essere qui ribadito come sia *ius receptum* nella giurisprudenza di questa Sezione (cfr. Cons. St., sez III, 15 dicembre 2020, n. 8033, 8036, 8041, 8045, 8074, 8077; sez. III 12 novembre 2019, n. 7740) il principio secondo cui la Regione non può sovrapporre la propria valutazione tecnica ad una valutazione di appropriatezza, prescrivibilità e rimborsabilità già compiuta dall’AIFA a livello nazionale, in quanto attinente ai livelli essenziali di assistenza.

In particolare, giova rammentare che il complesso delle disposizioni legislative dedicate a regolare la materia attribuisce esclusivamente all’AIFA - l’Agenzia Italiana del Farmaco – le funzioni relative al rilascio dell’autorizzazione all’immissione in commercio dei medicinali, alla loro classificazione, alle relative indicazioni terapeutiche, ai criterî delle pertinenti prestazioni, alla determinazione dei prezzi, al regime di rimborsabilità e al monitoraggio del loro consumo.

Tali competenze sono state ripetutamente ed univocamente qualificate come ‘esclusive’, nel senso che le suddette funzioni – legislative ed amministrative – spettano solo all’autorità statale, sia dalla giurisprudenza costituzionale – v., *ex plurimis*, Corte cost., 29 maggio 2014, n. 151, e 12 gennaio 2011, n. 8 – sia da quella amministrativa – v., oltre alla richiamata sentenza n. 490 del 2015, anche Cons. St., sez. III, 8 settembre 2014, n. 4538 – laddove hanno precisato che resta preclusa alle Regioni la previsione, sia in via legislativa che amministrativa, di un regime di utilizzabilità e di rimborsabilità contrastante e incompatibile con quello stabilito, in via generale e sulla base dei pareri emessi dalla competente Commissione consultiva tecnico - scientifica – dall’AIFA a livello nazionale.

Né il principio patisce eccezioni a seconda del circuito attraverso il quale i farmaci vengono dispensati (ospedaliero o territoriale ovvero in regime di continuità ospedale – territorio per effetto dell’inserimento del farmaco nel prontuario PH-T) dal momento che, acclarata l’infungibilità del farmaco per garantire lo standard di uniformità dei percorsi assistenziali, la riconducibilità delle valutazioni in *subiecta materia* ai LEA, definiti come le prestazioni essenziali di assistenza garantite dal servizio sanitario nazionale, implica comunque la necessità di garantire un trattamento minimo uniforme sul territorio nazionale assicurato attraverso il ruolo centrale dell’AIFA.

D’altro canto, la macroarea dell’assistenza ospedaliera, nell’ambito dei trattamenti erogati nel corso di ricovero ospedaliero, include la somministrazione di farmaci, sicché rimane alle Regioni precluso stabilire, in senso riduttivo, i presupposti e i criteri di erogazione di un medicinale anche ove classificato dall’AIFA come OSP, posto che da tale limitazione deriverebbe, inevitabilmente, un *vulnus* ai LEA nella misura in cui l’assistenza ospedaliera comprende anche l’uso dei farmaci classificati, a livello statale, come funzionali alla cura della peculiare patologia affidata all’assistenza anche farmacologica garantita dal Servizio Sanitario Nazionale a tutti i cittadini, in condizioni di uguaglianza su tutto il territorio nazionale (cfr. Cons. St., Sez. III, 29 settembre 2017; Cons. St., Sez. III, 2 febbraio 2015, n. 490).

7.2. Vale soggiungere, sotto distinto profilo, che l’art. 6 del D.L. n. 347 del 2001, convertito, con modificazioni, dall’art. 1, comma 1, della L. 16 novembre 2001, n. 405, facendo espresso riferimento alle procedure di ridefinizione dei LEA, prevede un’apposita procedura mediante la quale la Commissione unica del farmaco (ora sostituita dalla Commissione tecnico scientifica dell’AIFA, ai sensi dell’art. 2, comma 349, della L. 24 dicembre 2007, n. 244, recante “*Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato - legge finanziaria 2008*”) può individuare “*i farmaci che, in relazione al loro ruolo non essenziale, alla presenza fra i medicinali concedibili di prodotti aventi attività terapeutica sovrapponibile secondo il criterio delle categorie terapeutiche omogenee, possono essere totalmente o parzialmente esclusi dalla rimborsabilità*”.

È solo all'interno della descritta cornice che, a mente del comma 2, *“la totale o parziale esclusione della rimborsabilità dei farmaci di cui al comma 1 è disposta, anche con provvedimento amministrativo della Regione, tenuto conto dell'andamento della propria spesa farmaceutica rispetto al tetto di spesa programmato”*.

Il successivo comma 2 *bis* prevede, infatti, che *“Sono nulli i provvedimenti regionali di cui al comma 2, assunti in difformità da quanto deliberato, ai sensi del comma 1, dalla Commissione unica del farmaco o, successivamente alla istituzione dell'AIFA, dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica di tale Agenzia, fatte salve eventuali ratifiche adottate dall'AIFA antecedentemente al 1° ottobre 2007”*.

Orbene, giusta quanto sopra già anticipato, pur ammettendo una tendenziale sovrapposibilità dei farmaci Ranibizumab-Lucentis e Bevacizumab-Avastin, le determine AIFA non recano nemmeno, in via implicita, la possibilità, in ragione della divisata relazione, di una esclusione, anche solo parziale, della loro rimborsabilità di uno dei farmaci in comparazione.

7.3. È, dunque, di tutta evidenza che, per effetto della delibera qui avversata, la Regione Sardegna ha, anzitutto, esercitato una prerogativa riservata all'AIFA, in ambito statale e con effetti uniformi sull'intero territorio nazionale.

All'Agenzia Italiana del Farmaco spetta, al dichiarato fine *«di garantire l'unitarietà delle attività in materia di farmaceutica e di favorire in Italia gli investimenti in ricerca e sviluppo»* (cfr. l'art. 48, comma 2, del D.L. 30 settembre 2003, n. 269, convertito in legge, con modificazioni, dall'art. 1, comma 1, L. 24 novembre 2003, n. 326, e l'art. 3 D.M. 20 settembre 2004, n. 245), la determinazione dei prezzi dei prodotti rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale, mediante *«contrattazione tra Agenzia e Produttori secondo le modalità e i criteri indicati nella Delibera Cipe 1° febbraio 2001, n. 3, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 73 del 28 marzo 2001»* (cfr. l'art. 48, citato, comma 3).

Ciò, sul presupposto che *«il farmaco rappresenta uno strumento di tutela della salute e che i medicinali sono erogati dal Servizio Sanitario Nazionale in quanto inclusi nei livelli essenziali di assistenza»* (così, ancora l'art. 48, al comma 2).

7.4. Peraltro, il disallineamento sul punto registrato con le determine assunte dall'AIFA comporta, altresì, la violazione testuale del disposto di cui all'art. 6 del D.L. 18 settembre 2001, n. 347, cui consegue, a mente del comma 2 *bis* sopra richiamato, la nullità testuale della delibera impugnata in prime cure.

A conforto del suddetto approdo decisorio giova richiamare il precedente di questa Sezione che, a tal riguardo, in una controversia simile a quella qui in rilievo, ha evidenziato che *“il legislatore nazionale - pur non escludendo che, nell'ambito dei LEA, una Regione possa differenziare per il suo territorio il livello di rimborsabilità dei farmaci - lo stesso imponga, tuttavia, che la eventuale determinazione*

amministrativa regionale sia preceduta dall'iter delineato nel primo comma dell'art. 6 del decreto-legge n. 347 del 2001.

Infatti, una misura come quella adottata dalla Regione Lombardia, si configura come parziale rimborso del prezzo del farmaco ricadendo nella sanzione di nullità testuale prevista dall'art. 6, comma 2-bis, sopra citato” (cfr. Cons. St., sez. III, 10 maggio 2021, n. 3648).

8. L'appello si rivela fondato anche nella parte in cui lamenta l'inconciliabilità della delibera regionale avversata in prime cure con l'esigenza di fondo di garantire al medico la facoltà di prescrivere le terapie farmacologiche ritenute necessarie nel caso concreto salvaguardando, dunque, la sua prerogativa di operare secondo “scienza e coscienza” sulla base delle più aggiornate e accreditate conoscenze tecnico-scientifiche nel rispetto del principio dell'appropriatezza terapeutica.

8.1. È, infatti, noto come *in subiecta materia* sia da escludere in radice un sindacato politico o meramente finanziario sul libero esercizio della professione medica sicché, in materia di pratica terapeutica, la regola di fondo deve essere l'autonomia e la responsabilità del medico, che, con il consenso del paziente, opera le necessarie scelte professionali (cfr. Corte Cost. n. 169 del 12 luglio 2017) tenuto altresì conto del “*carattere personalistico*” delle cure sanitarie (cfr. Corte Cost., n. 169 del 2017).

8.2. D'altro canto, anche sotto tale distinto profilo, giova riproporre i postulati, ben sintetizzati nel richiamato precedente di questa Sezione (cfr. Cons. St., sez. III, 10 maggio 2021, n. 3648), che perimetrano le condizioni e i limiti entro cui la Regione può interferire nelle scelte terapeutiche “ (...) *Questa Sezione ha affermato che l'obbligo di compilazione di una relazione da parte del medico, che ritenga di dover necessariamente utilizzare un farmaco più costoso, non può considerarsi limitativo della libertà prescrittiva, “tenuto conto che, attraverso tale procedura, comunque giustificata dalla necessità di tenere sotto controllo l'ammontare della spesa pubblica sanitaria, il medico può comunque disporre l'utilizzazione del farmaco da lui ritenuto maggiormente appropriato al caso di specie. L'Amministrazione non è infatti sempre tenuta a servirsi del farmaco in assoluto più evoluto, o ritenuto migliore, soprattutto se questo è più costoso di altro di pari e sicura efficacia nella terapia nella maggior parte dei casi trattati, ferma restando la possibilità di acquisire anche il primo, se ciò si rivela, per una parte dei pazienti da trattare, realmente necessario (ex plurimis, Cons. Stato, Sez. III, 3.12.2015 n. 5476; id. 14.11.2017 n. 5251)”*.

15.3 - *Tale principio, ribadito con la sentenza di questa Sezione n. 3330/2019, è stato confermato di recente da questa Sezione con la sentenza n. 8370 del 28/12/2020 resa con riferimento ai farmaci biosimilari: in tale decisione la Sezione ha ritenuto che “l'obbligo di motivazione da parte del medico, che ritenga di dover necessariamente utilizzare un farmaco più costoso rispetto a quelli in gara non può considerarsi limitativo della libertà prescrittiva, tenuto conto che, attraverso tale*

motivazione, comunque giustificata dalla necessità di tenere sotto controllo l'ammontare della spesa pubblica sanitaria in virtù della c.d. appropriatezza prescrittiva, il medico può comunque disporre l'utilizzazione del farmaco da lui ritenuto maggiormente appropriato al caso di specie".

In tale sentenza questa Sezione ha ritenuto che il principio dell'appropriatezza prescrittiva è immanente nel nostro ordinamento sanitario per un razionale contenimento della spesa pubblica e un'equilibrata erogazione delle cure a tutti i cittadini senza inutili dispendi, in quanto anche il medico, nel prescrivere il farmaco nella propria autonomia decisionale e secondo scienza e coscienza, deve essere consapevole delle ripercussioni economiche di una scelta non appropriata sull'organizzazione del Servizio Sanitario nazionale in punto di sostenibilità, laddove il medesimo risultato terapeutico per il paziente possa essere garantito con la prescrizione del farmaco meno costoso.

15.4 - Ne consegue che laddove non viene pregiudicata la libertà prescrittiva del medico, ma gli viene soltanto imposto un onere di motivazione sulla scelta del farmaco da prescrivere, non sussiste la violazione del suo diritto al libero esercizio della professione medica, né tantomeno viene leso il diritto alla salute del paziente".

8.3. Orbene, anche sotto tale distinto profilo, non può essere revocata in dubbio l'illegittimità della delibera impugnata in quanto ad essa consegue una palese coercizione del medico, tenuto conto che il farmaco *on-label* viene rimborsato in misura prestabilita (oltreché sensibilmente ridotta) e del tutto disancorata dal proprio costo, con la conseguenza che la differenza rimane a carico della struttura sanitaria, non potendo neppure essere richiesto un contributo del paziente, trattandosi di farmaco classificato in classe H/OSP a totale carico del SSR e di cui, peraltro, la stessa delibera prevede l'integrale rimborsabilità nel flusso "distribuzione diretta farmaci" .

Ne risulta irrimediabilmente compromessa la libertà prescrittiva del medico, anche ledendo il principio della continuità terapeutica comportando, in via consequenziale, il necessario slittamento della scelta in favore del farmaco di minor costo, rimborsato per il suo uso *off-label*, in quanto inserito nella c.d. "lista 648".

8.4. La Regione avrebbe dovuto allinearsi alle indicazioni di AIFA, orientando la potestà prescrittiva dei medici sulla base dei criteri della appropriatezza terapeutica ed economica e chiedendo di motivare la scelta dei prodotti più costosi in caso di valide alternative terapeutiche.

La determinazione di AIFA che inserisce Avastin nella lista 648 (Determina 611/2018), anzitutto, prescrive, tra l'altro, che la somministrazione del farmaco deve 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 seppur a un costo più elevato a carico del Servizio sanitario nazionale*".

La determina AIFA del 28 dicembre 2020 di istituzione della nota 98, inoltre, dopo aver dichiarato la sovrapposibilità tra i tre medicinali in questione, si pone nel solco delineato dalla giurisprudenza di questa Sezione a tutela della libertà prescrittiva del medico, prevedendo uno spazio di intervento da parte dell'Amministrazione per orientare la scelta verso il farmaco economicamente più conveniente, nel rispetto, però, della appropriatezza terapeutica in relazione al singolo paziente, rimessa alla valutazione del medico prescrittore secondo scienza e coscienza.

Di contro, nell'impianto conformativo di cui alla delibera impugnata l'informazione sulla possibile alternativa *on label* più costosa viene del tutto omessa e ciò a presidio del contenuto unidirezionale del relativo precetto che priva, in radice, con disposizione cogente e inderogabile, ogni possibilità di scelta.

In altri termini, e contrariamente a quanto ritenuto dal TAR, non vi sono, invero, alternative concretamente praticabili rispetto all'incondizionata applicazione del limite del rimborso che inevitabilmente orienta ogni decisione – salvo altrimenti a sostenere i maggiori costi – verso l'utilizzo del medicinale Avastin.

8.5. Riconoscendo un rimborso fisso, di gran lunga inferiore al costo di acquisto del medicinale effettivamente somministrato, la Regione ha imposto direttamente a carico della struttura erogatrice un onere economico "improprio", pari al "differenziale" di prezzo. Onere, quest'ultimo, che non solo non è contemplato dalla legge, ma che dovrebbe comunque essere sostenuto dal S.S.N. costituendo una quota parte del prezzo di rimborso negoziato a livello statale dall'AIFA. In tal modo, il medico prescrittore è stato posto dinanzi all'alternativa se prescrivere il farmaco che ritiene – in scienza e coscienza – più adatto alle condizioni cliniche del paziente, scaricando però sulla propria struttura di appartenenza il "maggior costo" non rimborsato dalla Regione, oppure preferire quello *off label* solo perché rimborsato quasi integralmente.

Tanto è sufficiente ai fini dell'accoglimento dell'appello con assorbimento degli ulteriori motivi di gravame di guisa che, in riforma della sentenza di primo grado, s'impone l'annullamento, nei sensi suddetti, della delibera impugnata.

Le spese del doppio grado di giudizio seguono la soccombenza e vanno liquidate come da dispositivo.

P.Q.M.

Il Consiglio di Stato in sede giurisdizionale (Sezione Terza), definitivamente pronunciando sull'appello, come in epigrafe proposto, lo accoglie e, per l'effetto, in riforma della decisione appellata, annulla nei sensi e nei limiti indicati in parte motiva gli atti impugnati in primo grado.

Condanna la Regione Sardegna al pagamento delle spese del doppio grado di giudizio, complessivamente liquidate in € 4.000,00 (quattromila/00), oltre al rimborso del contributo unificato.

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

Così deciso in Roma nella camera di consiglio del giorno 21 aprile 2022 con l'intervento dei magistrati:

Raffaele Greco, Presidente

Giovanni Pescatore, Consigliere

Giulia Ferrari, Consigliere

Raffaello Sestini, Consigliere

Umberto Maiello, Consigliere, Estensore

L'ESTENSORE

Umberto Maiello

IL PRESIDENTE

Raffaele Greco

IL SEGRETARIO