

I 760 - ROCHE-NOVARTIS/FARMACI AVASTIN E LUCENTIS

Provvedimento n. 24207

L'AUTORITÀ GARANTE DELLA CONCORRENZA E DEL MERCATO

NELLA SUA ADUNANZA del 6 febbraio 2013;

SENTITO il Relatore Professor Piero Barucci;

VISTA la legge 10 ottobre 1990, n. 287;

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

VISTO il Regolamento del Consiglio CE n. 1/2003 del 16 dicembre 2002, concernente l'applicazione delle regole di concorrenza di cui agli articoli 81 e 82 del Trattato CE (ora 101 e 102 TFUE);

VISTA la segnalazione della Associazione Italiana Unità Dedicate Autonome Private di Day Surgery, pervenuta in data 13 novembre 2012;

VISTA la segnalazione della Società Oftalmologica Italiana, pervenuta in data 18 gennaio 2013, e successivamente integrata in data 25 gennaio 2013;

VISTE le informazioni acquisite dalla Direzione Istruttoria dell'Autorità nel corso di attività preistruttorie;

CONSIDERATO quanto segue:

I. PREMESSA

1. In data 13 novembre 2012 è pervenuta all'Autorità una segnalazione da parte della Associazione Italiana Unità Dedicate Autonome Private di Day Surgery (di seguito anche Aiudapds) relativa a una presunta intesa anticoncorrenziale esistente tra società dei gruppi Roche e Novartis. A tale segnalazione è seguita un'ulteriore segnalazione da parte della Società Oftalmologica Italiana (di seguito anche SOI), depositata il 18 gennaio 2013 e integrata il successivo 25 gennaio, dai contenuti sostanzialmente simili alla precedente. Secondo tali segnalazioni, tra i gruppi Roche e Novartis sussisterebbe un'intesa volta a impedire in Italia l'utilizzazione per la cura di alcune patologie della vista di un farmaco, denominato Avastin e commercializzato da Roche, a vantaggio di un altro farmaco, denominato Lucentis e commercializzato da Novartis, in tutto equivalente al primo, ma il cui prezzo risulta essere sensibilmente superiore. Da ciò sarebbe derivato un grave danno per il Sistema Sanitario Nazionale (di seguito anche SSN), stimato nell'ordine di centinaia di milioni di euro.

2. Con riferimento alla fattispecie denunciata, sia Aiudapds che SOI hanno sollevato in particolare la questione della peculiarità del comportamento mantenuto da Roche, la quale, nonostante la mole di studi clinici esistenti a livello internazionale che avvalorano l'efficacia terapeutica del proprio farmaco Avastin in ambito oftalmico, non ha dato corso alle attività di rilevanza sostanzialmente amministrativa per ottenere la relativa registrazione e procedere così allo sfruttamento commerciale del prodotto anche per la cura di patologie della vista molto diffuse. A detta dei segnalanti, le imprese coinvolte nell'intesa avrebbero inoltre indotto una serie di agenzie di farmacovigilanza a impedire, o quantomeno limitare, il mantenimento dell'impiego c.d. *off-label* dell'Avastin in ambito oftalmico.

II. LE PARTI

3. F.Hoffmann-La Roche Ltd. (di seguito anche Roche) è la società a capo dell'omonimo gruppo svizzero operante 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 AG, di cui detengono un complessivo 50,01%, mentre il restante capitale sociale è ripartito tra la società Novartis Ltd. – facente parte del gruppo Novartis – con una partecipazione di minoranza qualificata pari al 33% circa, e altri azionisti minori. Nel 2011 il fatturato mondiale del gruppo Roche è stato di circa 35,4 miliardi di euro.

1. Roche S.p.A. (di seguito anche Roche Italia) è la società filiale italiana del gruppo Roche. Nel 2011 il fatturato di Roche Italia è stato di circa 1 miliardo di euro.

2. Genentech Inc. (di seguito anche Genentech) è una società statunitense attiva nello sviluppo e produzione di farmaci biotecnologici; la società è interamente controllata da Roche.

3. Novartis AG (di seguito anche Novartis) è la società a capo dell'omonimo gruppo svizzero operante a livello mondiale nella produzione e commercializzazione di prodotti farmaceutici; la società è una *public company* quotata presso le borse di Zurigo e New York. Nel 2011 il fatturato mondiale del gruppo Novartis è stato di circa 47 miliardi di euro.

4. Novartis Farma S.p.A. (di seguito anche Novartis Farma) è la società filiale italiana del gruppo Novartis. Nel 2011 il fatturato di Novartis Farma è stato di circa 1,9 miliardi di euro.

5. L'Associazione Italiana Unità Dedicate Autonome Private di Day Surgery è un'associazione di circa quaranta strutture sanitarie private operanti sul territorio nazionale, alcune delle quali specializzate in oftalmologia.

6. La Società Oftalmologica Italiana è un'associazione scientifica con oltre 5.000 soci, rappresentanti oltre il 60% degli oculisti operanti sul territorio nazionale. La SOI costituisce la più grande associazione oftalmologica a livello europeo.

III. IL QUADRO NORMATIVO

7. Nei diversi ordinamenti l'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco (di seguito anche AIC) viene rilasciata da parte di apposite autorità regolatorie al termine di un lungo *iter* scientifico-amministrativo composto di varie fasi di studio e sperimentazione. Tali agenzie, in particolare, approvano indicazioni terapeutiche e posologia dei farmaci, riportate in un apposito riassunto delle caratteristiche del prodotto (di seguito anche RCP) che rappresenta l'atto d'indirizzo fondamentale nella corretta applicazione di un determinato farmaco da parte di medici e strutture sanitarie (c.d. "uso secondo etichetta", ovvero "*on-label*").

8. Le principali autorità regolatorie operanti in ambito farmaceutico a livello mondiale sono, rispettivamente, la U.S. Food and Drug Administration (di seguito anche FDA) per gli Stati Uniti e la European Medicines Agency (di seguito anche EMA) per l'Unione Europea. Da quest'ultima dipende in particolare la c.d. procedura centralizzata per l'ottenimento dell'AIC di un farmaco, consistente in una valutazione scientifica della documentazione presentata dall'impresa richiedente, effettuata da un apposito comitato (Committee for Human Medicinal Products, di seguito anche CHMP) e trasmessa alla Commissione Europea che adotta una decisione avente carattere vincolante per gli enti nazionali competenti, i quali rilasciano AIC valide per i singoli Stati membri.

9. Nel caso dell'Italia, l'ente competente al rilascio dell'AIC è l'Agenzia Italiana del Farmaco (di seguito anche AIFA), alla quale spettano anche le più generali attività c.d. di farmacovigilanza, consistenti nel monitoraggio dell'eventuale emergenza di effetti indesiderati derivanti dall'uso dei farmaci e non riscontrati in fase sperimentale, cui possono conseguire una pluralità di provvedimenti, dalla modifica del RCP del farmaco in questione fino al suo ritiro dal mercato.

10. Tanto premesso per quanto riguarda l'AIC e il conseguente utilizzo *on-label* di un farmaco, va considerato che un medico o una struttura sanitaria, quando lo ritengano utile per la salute dei propri pazienti, possono tuttavia decidere d'impiegare un farmaco al di fuori di quanto indicato nel RCP. Ciò che viene comunemente definito "uso fuori etichetta", ovvero "*off-label*". Tale uso dipende dalla circostanza che spesso i farmaci sono composti da molecole già note e utilizzate da tempo, per le quali evidenze scientifiche suggerirebbero un uso razionale anche in situazioni cliniche non previste dal RCP. Rispetto all'uso *off-label* in Italia vige una particolare disciplina, anche sotto il profilo della copertura dei costi da parte del SSN.

11. In particolare, il decreto legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito con legge 23 dicembre 1996, n. 648, all'articolo 1, comma 4, ha stabilito che *"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"*. Tali farmaci vengono a questo fine *"inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato"* da parte dell'AIFA (di seguito anche Lista 648). Deriva da tale normativa che, a fare data dal 1996, il SSN può erogare a proprie spese farmaci utilizzati *off-label*, purché inseriti nella Lista 648 a seguito di una specifica decisione dell'AIFA.

12. Successivi interventi normativi hanno provveduto a una più rigorosa delimitazione dell'uso *off-label* dei farmaci in Italia. L'articolo 3 del decreto-legge 17 febbraio 1997, n. 23, convertito con modificazioni dalla legge 8 aprile 1998, n. 94 (c.d. legge Di Bella), ha disposto che l'attività curativa del medico viene reputata pienamente legittima soltanto quando il farmaco sia stato preventivamente autorizzato dall'autorità regolatoria (ovvero l'AIFA) per le medesime modalità di somministrazione, dosaggi o indicazioni terapeutiche per le quali è effettivamente prescritto al paziente, e delinea chiaramente gli ambiti entro cui può legittimamente collocarsi la prescrizione *off-label* dei farmaci¹. Dal canto suo, l'articolo 1, comma 796, lettera z), della legge 27 dicembre 2006, n. 296 (c.d. legge finanziaria 2007) ha stabilito che l'uso di terapie farmacologiche con modalità o indicazioni diverse da quelle autorizzate a carico del SSN è consentito solo nell'ambito di sperimentazioni cliniche, vietandolo invece nelle strutture sanitarie pubbliche quando

¹ [¹. (...) il medico, nel prescrivere una specialità medicinale o altro medicinale prodotto industrialmente, si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della sanità. 2. 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 utilemente 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".]

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 RCP².

13. Infine, l'articolo 2, comma 348 della legge 24 dicembre 2007, n. 244 (c.d. legge finanziaria 2008) ha introdotto un'ulteriore limitazione per il medico curante, il quale per il trattamento di una determinata patologia non può in nessun caso prescrivere un farmaco di cui non sia autorizzato il commercio se questo non è collocato nella seconda fase della sperimentazione accreditata, ovvero non siano disponibili dati favorevoli di sperimentazione che dimostrino che il farmaco sia senza dubbio plausibile, sicuro ed efficace³. In questo senso, la prescrizione *off-label* viene a porre anche un problema di ordine etico, poiché condiziona fortemente il comportamento che il medico assume nei confronti della terapia cui sottopone il proprio paziente, del quale si assume comunque la completa responsabilità.

IV. I FATTI

14. Il 26 febbraio 2004 la FDA ha rilasciato a Genentech, una società controllata da Roche, l'AIC per gli Stati Uniti di un innovativo farmaco anti-angiogenico, l'Avastin⁴, basato sul principio attivo bevacizumab sviluppato dalla stessa Genentech, che ne detiene il brevetto. Il 12 gennaio 2005, al termine di una procedura centralizzata, Roche ha ottenuto l'AIC dell'Avastin per l'Unione Europea da parte dell'EMA e della Commissione Europea⁵; in data 19 ottobre 2005 l'AIFA ha quindi concesso l'AIC per l'Avastin relativamente al mercato italiano. Tutte le AIC appena citate sono state concesse per l'impiego di Avastin nelle terapie riservate ad alcune forme tumorali gravi e in stato avanzato, in particolare quelle metastatiche del colon-retto, ricorrenti più di frequente in soggetti anziani.

15. Il principio attivo alla base dell'Avastin è un anticorpo monoclonale – estratto da una cavia animale e adattato in modo da evitare reazioni di rigetto del sistema immunitario umano – che blocca la crescita di nuovi vasi sanguigni legando la sua azione al fattore vascolare di crescita endoteliale (*Vascular Endothelial Growth Factor*, di seguito anche VEGF), un segnale chimico stimolante l'angiogenesi in una varietà di malattie, in particolare tumorali.

16. Sulla base delle informazioni fornite dai segnalanti, sin dai primi impieghi di Avastin per la cura dei tumori metastatici al colon-retto è stato riscontrato in ambito clinico un significativo effetto collaterale positivo in pazienti altresì affetti da degenerazione maculare senile (di seguito anche dms), una malattia dell'occhio molto ricorrente in soggetti anziani e caratterizzata da una proliferazione di vasi sanguigni nella retina che porta alla perdita parziale o totale della vista; più in generale, la dms è riconducibile alla categoria delle maculopatie essudative, a sua volta affine al glaucoma neovascolare⁶. Con riferimento a tali effetti positivi sono state condotte numerose sperimentazioni e ricerche nell'ambito della comunità medico-scientifica internazionale, dalle quali è emersa una chiara efficacia terapeutica dell'Avastin per applicazioni oftalmiche⁷.

17. Nonostante tali risultati di ricerca, non risulta che Roche abbia mai avviato le procedure dinanzi alle diverse autorità regolatorie competenti per ottenere il riconoscimento nel relativo RCP dell'impiego di Avastin anche per la cura di patologie della vista, e poter così procedere al suo sfruttamento commerciale in tale settore. Per altro verso, la società ha invece perseguito attivamente un'estensione di usi del proprio farmaco sia sotto il profilo terapeutico che dei soggetti destinatari. Secondo quanto risulta da documentazione dell'EMA, infatti, l'impiego dell'Avastin è stato

² [“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”].

³ [“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”].

⁴ [V. la FDA Labeling and Regulatory History del farmaco: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>. Cfr. anche la scheda riportata in <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-bevacizumab>.]

⁵ [V. il sommario dello European Public Assessment Report (c.d. EPAR) reso disponibile dall'EMA nel suo sito: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/human_med_000663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.]

⁶ [Secondo quanto riportato nella segnalazione della SOI la dms è una patologia gravemente invalidante che colpisce una persona su tre avente età superiore ai 75 anni e, nei paesi industrializzati, rappresenta la principale causa di cecità negli individui al di sopra dei 65 anni; nella sola Italia circa un milione di persone risultano colpite da tale malattia.]

⁷ [Al proposito, la SOI parla testualmente di una “enorme mole di lavori pubblicati sull'utile impiego di Avastin nelle più svariate condizioni cliniche oculari”].

progressivamente ampliato al trattamento di diversi tipi di tumori metastatici; Roche, inoltre, sta procedendo a due sperimentazioni per usi pediatrici del farmaco⁸.

18. Nell'impossibilità di un impiego *on-label* dell'Avastin in ambito oftalmico si è diffuso nella comunità medica internazionale un uso *off-label* del farmaco, operato mediante il frazionamento galenico del contenuto delle fiale destinate alla cura delle patologie per cui è stata rilasciata a suo tempo l'AIC – con l'ottenimento di circa 40 dosi da ogni flacone – e la successiva iniezione intraoculare di tali partizioni. In Italia la copertura delle spese a carico del SSN dell'Avastin per impieghi *off-label* nella cura delle maculopatie essudative e del glaucoma neovascolare è stata prevista sin dal 2007, quando il farmaco è stato inserito nella Lista 648⁹. Sempre per quanto riguarda l'Italia, il prezzo di un singolo flacone corrisponde attualmente a 504 euro: di conseguenza, il costo di ogni dose destinata a uso oftalmico corrisponde a meno di 15 euro.

19. Mentre le applicazioni *off-label* di Avastin s'imponevano a livello mondiale come il nuovo *standard* terapeutico della dms, il 30 giugno 2006 la FDA concedeva l'AIC a Genentech per gli Stati Uniti relativamente a un altro farmaco, denominato Lucentis¹⁰, brevettato sempre da Genentech e sviluppato dalla stessa società insieme a Novartis. In questo caso, l'AIC concessa dalla FDA presentava indicazioni terapeutiche, riportate nel relativo RCP, specificamente incentrate sulla cura della dms. Il Lucentis, da somministrarsi anch'esso con iniezione intraoculare, si basa su un principio attivo denominato ranibizumab, operante con modalità anti-angiogeniche in tutto simili a quelle del bevacizumab che è alla base di Avastin.

20. Novartis, sulla base di un accordo di sviluppo e commercializzazione esclusiva del Lucentis stipulato con Genentech/Roche che le riconosce, dietro pagamento di un importo fisso e di *royalties*, i diritti commerciali esclusivi sul farmaco al di fuori degli Stati Uniti¹¹, richiedeva all'EMA l'AIC del Lucentis per l'Unione Europea¹² con la specifica indicazione terapeutica della cura della dms riportata in RCP. Tale AIC veniva rilasciato dall'EMA e dalla Commissione Europea il 22 gennaio 2007. Successivamente Novartis chiedeva all'AIFA l'AIC per l'Italia, sempre con indicazioni terapeutiche relative alla cura della dms, autorizzazione che veniva concessa in data 31 maggio 2007 e contestualmente il farmaco veniva inserito nella classe farmacologica C/OSP1, non rimborsabile da parte del SSN¹³.

21. Il 4 dicembre 2008, sulla base di specifica domanda di Novartis per ottenere la classificazione del Lucentis ai fini della rimborsabilità da parte del SSN, AIFA ha inserito il farmaco nella classe farmacologia H/OSP1, soggetta a copertura economica da parte del SSN¹⁴ e ha fissato, ad esito di una negoziazione avvenuta con la società, un "*prezzo ex factory (iva esclusa)*" pari a 1.100 euro, e un "*prezzo al pubblico (iva inclusa)*" pari a 1.815,45 euro per singola iniezione intravitreale. Solo da ultimo, a seguito di un recente intervento dell'AIFA, tale prezzo è stato abbassato a 810,62 euro¹⁵.

22. Tenuto conto dell'AIC rilasciato a Lucentis per la cura delle patologie oftalmiche fino a quel momento trattate *off-label* con l'Avastin e dell'inserimento del primo farmaco tra quelli coperti da parte del SSN, l'AIFA è intervenuta ai sensi della disciplina di cui al D.L. n. 536/96 (che, come già visto, esclude la copertura da parte del SSN dei costi di un farmaco impiegato *off-label* in presenza di una "*valida alternativa terapeutica*") per circoscrivere le applicazioni dell'Avastin in ambito oftalmico a carico del SSN¹⁶. La presenza dell'Avastin nella Lista 648, in particolare, veniva mantenuta soltanto per il trattamento delle maculopatie essudative diverse dalla dms, del glaucoma neovascolare e della dms già in trattamento con bevacizumab. Quest'ultima indicazione terapeutica, tuttavia, è stata eliminata dall'AIFA nel 2010 a seguito di un contenzioso radicato dal produttore di un altro farmaco, denominato Macugen¹⁷.

⁸ [Cfr. in particolare la Assessment History del farmaco disponibile nel sito internet dell'EMA (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/human_med_000663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).]

⁹ [Cfr. determinazione AIFA del 23 maggio 2007, pubblicata in G.U. n. 122 del 28 maggio 2007.]

¹⁰ [V. la comunicazione della FDA rilasciata in pari data: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108685.htm>.]

¹¹ [Secondo quanto da ultimo riportato da Novartis in un suo documento ufficiale, "Novartis has two agreements with Genentech, Inc. USA, a subsidiary of Roche Holding AG (...) Novartis has licensed the exclusive rights to develop and market Lucentis outside the United States for indications related to diseases of the eye. As part of this agreement, Novartis paid Genentech/Roche an initial milestone and shared the cost for the subsequent development by making additional milestone payments upon the achievement of certain clinical development points and product approval. Novartis also pays royalties on the net sales of Lucentis products outside the United States. Lucentis sales of USD 2.4 billion (2011: USD 2.0 billion) have been recognized by Novartis" (cfr. Novartis Annual Report 2012, p. 239: <http://www.novartis.com/investors/financial-results/annual-results-2012.shtml>). In proposito cfr. anche il documento Roche Business Report 2011, p. 41 (http://www.roche.com/investors/annual_reports/annual_reports_2011.htm).]

¹² [V. il sommario dell'EPAR reso disponibile dall'EMA nel suo sito: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000715/human_med_000890.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.]

¹³ [V. determinazione AIFA del 31 maggio 2007, pubblicata in G.U. n. 130 del 7 giugno 2007.]

¹⁴ [V. determinazione AIFA del 4 dicembre 2008, , pubblicata in G.U. n. 295 del 18 dicembre 2008.]

¹⁵ [V. determinazione AIFA del 21 dicembre 2012, pubblicata in G.U. n. 17 del 21 gennaio 2013.]

¹⁶ [V. determinazione AIFA del 4 marzo 2009, pubblicata in G.U. n. 62 del 16 marzo 2009.]

¹⁷ [Cfr. determinazione AIFA del 28 ottobre 2010, pubblicata in G.U. n. 269 del 17 novembre 2010, dove si fa riferimento alla sentenza del TAR Lazio n. 13777/2010.]

Anche tale farmaco presenta nel RCP apposita indicazione terapeutica per la cura della dms e viene commercializzato con livelli di prezzo simili a quelli del Lucentis, ma risulta essere impiegato in misura residuale da parte dei professionisti oftalmici¹⁸.

23. A fronte della sensibile differenza nei costi delle cure oftalmiche realizzate con iniezioni intravitreali di Avastin e Lucentis¹⁹, a livello internazionale sono stati progressivamente avviati studi e ricerche volte a verificare la similarità terapeutica dei due farmaci in vista di un mantenimento dell'uso *off-label* dell'Avastin nei diversi sistemi sanitari. La verifica comparata dell'efficacia terapeutica di Avastin e Lucentis, in particolare, è stata oggetto di studi finanziati da enti pubblici, dai quali è emersa una sostanziale sostituibilità terapeutica dei due farmaci²⁰. A seguito della pubblicazione di tali studi su primarie riviste medico-scientifiche internazionali, l'impiego *off-label* dell'Avastin per la cura delle maculopatie essudative (in particolare della dms) e del glaucoma neovascolare è pertanto proseguito in tutto il mondo, Italia compresa, dove la stessa SOI ha preso a più riprese una posizione ufficiale al riguardo esprimendosi a sostegno della piena sostituibilità dei due farmaci²¹.

24. Il 30 agosto 2012 il CMPH dell'EMA è intervenuto a modificare il RCP dell'Avastin, inserendo al paragrafo 4.4 del RCP la specificazione secondo cui tale farmaco non è formulato per uso intravitreale²². Successivamente a tale intervento, il 3 ottobre 2012 l'AIFA ha adottato una comunicazione, seguita da un'apposita determinazione con la quale ha definitivamente escluso dalla Lista 648 l'Avastin²³. Nella sua comunicazione, in particolare, l'AIFA cita testualmente l'intervento adottato in sede EMA, secondo cui *"Avastin non è formulato per l'uso intravitreale"* e *"una riduzione della concentrazione di VEGF in circolo è stata dimostrata in seguito a terapia intravitreale anti-VEGF. 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"*²⁴.

25. Con riferimento alla modifica del RCP da parte dell'EMA, nella propria segnalazione la SOI ha considerato come questa sarebbe stata determinata dalla segnalazione da parte di Roche di complicanze derivanti dall'uso intravitreale dell'Avastin, complicanze che non riguarderebbero direttamente l'Avastin ma sarebbero relative all'uso dell'iniezione intravitreale, comune anche al Lucentis e al Macugen, ciò che renderebbe equivoco il senso e l'utilità della segnalazione in termini di farmacovigilanza. Risulta inoltre agli atti, sulla base della segnalazione di Aiudapds, che Roche abbia preso contatto con le principali agenzie di farmacovigilanza a livello internazionale per ottenere la discussione e l'aggiornamento delle informazioni registrative dell'Avastin relativamente ai suoi impieghi in ambito oftalmico.

26. A valle degli interventi delle agenzie di farmacovigilanza citate, se prima della determinazione AIFA del 3 ottobre 2012 il SSN poteva ancora coprire le spese dell'utilizzo *off-label* dell'Avastin per la cura delle maculopatie essudative diverse dalla dms e del glaucoma neovascolare, a seguito di tale intervento gli unici farmaci erogabili con spese a carico del SSN per la cura di tutte le maculopatie essudative e del glaucoma neovascolare risultano essere il Lucentis e il Macugen. Stante l'elevata differenza di prezzo dei farmaci citati – ovvero principalmente Lucentis e Avastin, come visto considerati tra loro sostanzialmente equivalenti da parte di una serie di studi comparativi, quali il CATT e l'IVAN, pubblicati sulle principali riviste internazionali di settore – il SSN si è trovato quindi a dover fronteggiare un aggravio di spese sanitarie significativo: al proposito, la SOI ha stimato nella sua segnalazione un maggior costo annuo atteso nella misura di oltre 400 milioni di euro.

27. Mentre la disciplina applicativa del farmaco Avastin risultava progressivamente circoscritta a seguito delle precitate determinazioni adottate dall'AIFA, alcune amministrazioni regionali, poste di fronte al montante aggravio economico del passaggio obbligato in ambito oftalmico dalle applicazioni *off-label* dell'Avastin a quelle *on-label* del Lucentis, provvedevano con proprie delibere a garantire una temporanea erogabilità del primo farmaco all'interno delle strutture sanitarie regionali. Avverso tali delibere, adottate in particolare dalle giunte regionali di Emilia-Romagna (n. 1628/2009) e Veneto (n. 2352/2011), la società Novartis Farma ricorreva dinanzi ai competenti tribunali amministrativi regionali al fine di ottenerne l'annullamento. Con specifico riferimento al caso dell'Emilia-Romagna, prima del deposito del ricorso da parte di Novartis Farma risultano agli atti una serie di comunicazioni inviate all'amministrazione regionale sia da Novartis Farma per sostenere l'uso *on-label* del proprio farmaco Lucentis, che da Roche Italia per contrastare l'uso *off-label* del proprio farmaco Avastin. Roche Italia, in particolare, con una nota del 9

¹⁸ [Aiudaps, nella sua segnalazione, rileva espressamente come tale farmaco sia "considerato dai medici oculisti generalmente meno efficace".]

¹⁹ [Secondo quanto calcolato da SOI, alla luce dei più aggiornati prezzi delle confezioni dei due farmaci disponibili sul mercato italiano, 1 ml di Lucentis costa oltre 3.200 euro, mentre 1 ml di Avastin costa circa 135 euro.]

²⁰ [In particolare lo statunitense National Eye Institute, facente parte dei National Institutes of Health, ha lanciato un ampio studio comparativo (c.d. studio CATT) di Avastin e Lucentis, i cui risultati hanno confermato sia nel 2011 che nel 2012 l'equivalenza dei due farmaci per la cura della dms; analoghi risultati sono stati ottenuti anche da un altro studio comparativo, commissionato da due strutture del sistema sanitario inglese, il National Institute for Health Research e il Health Technology Assessment Programme, pubblicato nel 2012 (c.d. studio IVAN).]

²¹ [Cfr. Notiziario SOI, n. 4/2012, per i vari documenti in esso riportati.]

²² [Cfr. decisione dell'EMA/H/C/000582-II/0044 del 30 agosto 2012.]

²³ [Cfr. determinazione AIFA del 18 ottobre 2012, n. 10, pubblicata in G.U. n. 252 del 27 ottobre 2012.]

²⁴ [Cfr. comunicazione AIFA del 3 ottobre 2012 (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/uso-intravitreale-label-della-specialita%C3%A0-medicinale-avastin%C2%AE-bevacizumab-modifiche-del-riass>).]

dicembre 2009 ha sconsigliato l'uso dell'Avastin in ambito oftalmico, facendo tra l'altro presente che il gruppo Roche *"non ha mai studiato né tantomeno richiesto l'autorizzazione"* in tal senso.

28. A fronte del ricorso presentato da Novartis Farma avverso la Regione Emilia-Romagna e nei confronti di Roche Italia, non risulta che quest'ultima si sia mai costituita in giudizio. Da ultimo, si segnala come il TAR Emilia-Romagna abbia rimesso alla Corte Costituzionale una questione di legittimità costituzionale circa l'attuale impossibilità per le amministrazioni regionali – su cui ricadono concretamente, in quanto a carico del Servizio sanitario regionale, i costi dei farmaci dispensati dal SSN – di avere quantomeno un potere d'iniziativa e partecipazione alla procedura di AIC di farmaci allo stato impiegati *off-label*. Con l'occasione, il giudice amministrativo ha 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 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"* (ord. no. 378 del 30 maggio 2012).

29. Dal canto suo, il TAR Veneto ha da ultimo adottato un decreto con cui, nel respingere un'istanza di revoca del decreto relativo alla sospensione dell'utilizzo *off-label* dell'Avastin nelle strutture sanitarie regionali, ha nondimeno sancito la possibilità, a giudizio dei medici curanti, di proseguire l'impiego del farmaco per la cura di pazienti già in trattamento, alla luce del principio di continuità terapeutica (decreto n. 638 del 18 ottobre 2012).

IV. VALUTAZIONI

A) Il mercato rilevante

30. Al fine dell'individuazione del mercato rilevante, occorre ricordare come in caso di intese valutabili ai sensi della normativa antitrust la definizione di questo sia essenzialmente volta a individuare le caratteristiche del contesto economico e giuridico nel quale si colloca l'accordo o la pratica concordata intercorrente tra le imprese: tale definizione, dunque, risulta funzionale alla delimitazione dell'ambito nel quale l'intesa può restringere o falsare il meccanismo concorrenziale, nonché alla decifrazione del grado di offensività dell'intesa stessa²⁵.

31. Tenuto conto di ciò, il mercato rilevante nel caso di specie appare *prima facie* definibile come quello delle cure destinate alle patologie della vista corrispondenti alle maculopatie essudative (tra cui la dms) e al glaucoma neovascolare. Sotto il profilo merceologico, in tale mercato risultano allo stato disponibili i soli farmaci Avastin (impiegato *off-label*), Lucentis e Macugen (impiegati *on-label*). Secondo quanto già anticipato, peraltro, il Macugen trova un impiego residuale, con la conseguenza che ad Avastin e Lucentis corrisponde la sostanziale interezza del mercato rilevante. Rispetto a tali ultimi due farmaci, si ricorda che i rispettivi principi attivi (bevacizumab e ranibizumab) e le relative modalità operative anti-angiogeniche siano sostanzialmente corrispondenti: al proposito, in un proprio documento ufficiale, la SOI è arrivata addirittura a parlare del Lucentis come di un *"farmaco clone"*²⁶.

B) Le condotte

32. Il complesso degli elementi riportati nelle precedenti sezioni porta a ipotizzare l'esistenza di un'intesa orizzontale tra le società Roche e Novartis, anche per il tramite di Genentech e delle proprie filiali italiane Roche Italia e Novartis Farma, volta a limitare il confronto concorrenziale tra le stesse imprese nel mercato rilevante delle cure destinate alle patologie della vista corrispondenti alle maculopatie essudative e al glaucoma neovascolare. L'intesa, in particolare, appare animata dalla volontà di mantenere disponibile sul mercato il solo farmaco (Lucentis) avente il prezzo più alto, evitando in ogni modo che le applicazioni dell'Avastin ne possano pregiudicare le *performance* commerciali in un contesto di ripartizione delle relative aree di specializzazione merceologica. I maggiori costi derivanti dall'uso esclusivo del Lucentis commercializzato da Novartis che l'intesa avrebbe comportato per il SSN sono stati stimati dai segnalanti nell'ordine di diverse centinaia di milioni di euro.

33. Le condotte delle imprese appaiono funzionali alla massimizzazione dei profitti congiunti. Tenuto conto dell'accordo di distribuzione del Lucentis intercorrente tra Genentech/Roche e Novartis – accordo che le stesse società, come già visto, ricollegano a un più ampio rapporto di collaborazione e sviluppo instaurato in relazione a tale farmaco – Novartis ha agito al fine di ottenere il massimo vantaggio dalla vendita del Lucentis senza temere la concorrenza di un farmaco, l'Avastin, notoriamente riconosciuto come valida alternativa terapeutica avente un prezzo sensibilmente inferiore. Roche, impresa che pure dovrebbe avere interesse a una commercializzazione dell'Avastin per usi oftalmici, trova invece maggior convenienza al mantenimento dei profitti derivanti dalle *royalties* – versate da Novartis a Genentech sulla base del precitato accordo di distribuzione – di un farmaco, quale il Lucentis, di cui Roche difende le quote di mercato proprio evitando la registrazione *on-label* dell'Avastin per uso oftalmico.

34. L'inerzia dimostrata da Roche nei confronti di una possibile estensione degli usi dell'Avastin in campo oftalmico appare altrimenti inspiegabile secondo una normale logica imprenditoriale, tipicamente improntata alla

²⁵ [In proposito, ex multis, v. Corte di Giustizia, sent. 10 marzo 1992, causa T-68/92, Siv c. Commissione; Consiglio di Stato, VI, sent. n. 189/2001; TAR Lazio, sent. n. 1790/2003, Pellegrini c. Consip.]

²⁶ [Cfr. SOI, 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.]

massimizzazione del profitto attraverso la vendita di propri prodotti, e ciò tanto più a fronte dell'impressionante mole di studi e ricerche indipendenti che hanno accertato la piena validità terapeutica del farmaco per la cura delle maculopatie essudative e del glaucoma neovascolare²⁷. La condotta di Roche appare ancor più peculiare quando si consideri che la stessa impresa, per lo stesso farmaco, ha invece dimostrato notevole attivismo nel chiedere e ottenere l'estensione ad altri usi sia sotto il profilo terapeutico che dei soggetti destinatari. Nella medesima logica d'inerzia strategica da parte di Roche appare inquadrabile anche la mancata costituzione in giudizio dell'impresa nei procedimenti intentati da Novartis nei confronti delle amministrazioni locali che hanno cercato di mantenere disponibile l'erogazione dell'Avastin a carico del SSN.

35. Nel contesto dell'intesa con Novartis rileva altresì la condotta di Roche volta a indurre le competenti agenzie di farmacovigilanza a impedire le applicazioni *off-label* dell'Avastin in ambito oftalmico. Al riguardo, risulta agli atti che il gruppo Roche avrebbe contattato varie agenzie di farmacovigilanza per provocare la discussione e l'aggiornamento delle relative informazioni registrative del proprio farmaco. In base a quanto indicato dai segnalanti, le complicità riportate da Roche alle agenzie di farmacovigilanza – alla base dell'intervento di EMA che ha comportato una modifica del RCP dell'Avastin e della successiva esclusione, per mezzo di una determinazione dell'AIFA, della copertura economica da parte del SSN dell'impiego *off-label* del farmaco in ambito oftalmico – potrebbero non essere direttamente riconducibili al farmaco, bensì all'uso dell'iniezione intravitreale, comune anche al Lucentis e al Macugen.

36. Non è da escludersi, infine, che le condotte delle diverse imprese possano essere state condizionate anche dai forti legami di tipo societario e operativo intercorrenti tra i gruppi Roche e Novartis, a fronte (1) della partecipazione azionaria di Novartis in Roche superiore al 30%, e (2) delle attività di ricerca e sviluppo realizzate da Novartis insieme a Genentech, controllata di Roche.

C) L'applicabilità del diritto comunitario

37. La sussistenza del pregiudizio al commercio fra Stati membri dipende da un complesso di fattori che possono non essere decisivi se considerati singolarmente e che, tra l'altro, includono: la natura dei prodotti o servizi e la posizione delle imprese interessate. Inoltre, secondo il costante orientamento della giurisprudenza comunitaria un'intesa è suscettibile di pregiudicare gli scambi intracomunitari quando, sulla base di una serie di elementi oggettivi di diritto e di fatto, la stessa 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 unico²⁸.

38. A fronte di tali principi, si rileva che le condotte oggetto del presente provvedimento investono l'intero territorio italiano, ricordando in proposito come la Commissione abbia specificamente indicato che *"gli accordi che si estendono a tutto il territorio di uno Stato membro hanno, per loro natura, l'effetto di consolidare la compartimentazione dei mercati a livello nazionale, ostacolando così l'integrazione economica voluta dal Trattato"*²⁹.

RITENUTO, pertanto, che le condotte sopra descritte, poste in essere da Novartis AG, F.Hoffmann-La Roche Ltd., Genentech Inc., Novartis Farma S.p.A. e Roche S.p.A. sono suscettibili di configurare un'intesa restrittiva della concorrenza nel mercato delle cure destinate alle patologie della vista corrispondenti alle maculopatie essudative – tra cui la degenerazione maculare senile – e al glaucoma neovascolare, in violazione dell'articolo 101 del TFUE;

DELIBERA

a) l'avvio dell'istruttoria, ai sensi dell'articolo 14 della legge n. 287/90, nei confronti delle società Novartis AG, F.Hoffmann-La Roche Ltd., Genentech Inc., Novartis Farma S.p.A. e Roche S.p.A. per accertare l'esistenza di violazioni dell'articolo 101 del TFUE;

b) la fissazione del termine di giorni sessanta, decorrente dalla notificazione del presente provvedimento, per l'esercizio da parte dei rappresentanti legali della Parte, o di persone da essa delegate, del diritto di essere sentiti, precisando che la richiesta di audizione dovrà pervenire alla Direzione Agroalimentare, Trasporti e Farmaceutico della Direzione Generale per la Concorrenza di questa Autorità almeno quindici giorni prima della scadenza del termine sopra indicato;

c) che il responsabile del procedimento è il dottor Luca Arnaudo;

²⁷ [L'apparente incomprensibilità del comportamento di Roche è stata tra l'altro di recente segnalata anche 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>).]

²⁸ [Cfr. la Comunicazione della Commissione europea sulla nozione del pregiudizio al commercio fra Stati membri di cui agli articoli 81 e 82 Trattato CE (Commissione 2004/C 101/07, in GUCE C 101/81 del 27 aprile 2004); Cfr. sentenza della Corte di giustizia delle Comunità europee dell'11 luglio 2005, C-42/84, Remia BV e al. c. Commissione.]

²⁹ [Cfr. punto 78 della Comunicazione della Commissione sulla nozione di pregiudizio, cit.. V. anche sentenza della Corte CE del 19 febbraio 2002, C-309/99, Wouters.]

d) che gli atti del procedimento possono essere presi in visione presso la Direzione Agroalimentare, Trasporti e Farmaceutico della Direzione Generale per la Concorrenza di questa Autorità dai legali rappresentanti della Parte o da persone da essa delegate;

e) che il procedimento deve concludersi entro il 20 dicembre 2013.

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

IL SEGRETARIO GENERALE
Roberto Chieppa

IL PRESIDENTE
Giovanni Pitruzzella