



*Autorità Garante
della Concorrenza e del Mercato*

L'AUTORITÀ GARANTE DELLA CONCORRENZA E DEL MERCATO

NELLA SUA ADUNANZA del 17 maggio 2022;

SENTITO il Relatore Professor Michele Ainis;

VISTO l'articolo 102 del Trattato sul Funzionamento dell'Unione Europea (TFUE);

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

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

VISTA la legge 10 ottobre 1990, n. 287;

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

VISTO il proprio provvedimento n. 27940 dell'8 ottobre 2019, con il quale è stato avviato, nei confronti delle società Essetifin S.p.A., Leadiant Biosciences S.p.A., Leadiant Biosciences Ltd., Leadiant GmbH e Sigma-Tau Arzneimittel GmbH in liquidazione, un procedimento per accertare l'esistenza di una violazione dell'articolo 102 del TFUE;

VISTO il proprio provvedimento n. 28325 del 4 agosto 2020, con il quale sono stati rigettati gli impegni presentati dalle società Essetifin S.p.A., Leadiant Biosciences S.p.A., Leadiant Biosciences Ltd., Leadiant GmbH e Sigma-Tau Arzneimittel GmbH in liquidazione;

VISTI i propri provvedimenti n. 28377 del 13 ottobre 2020, n. 29704 dell'8 giugno 2021, n. 29855 del 19 ottobre 2021 e n. 29982 dell'8 febbraio 2022 con i quali il termine di chiusura del procedimento istruttorio è stato prorogato, da ultimo, al 20 maggio 2022, al fine di assicurare alle Parti il più ampio esercizio del diritto di difesa e di garantire appieno il diritto al contraddittorio;

VISTA la Comunicazione delle Risultanze Istruttorie, trasmessa alle Parti in data 22 settembre 2021, ai sensi dell'articolo 14 del D.P.R. 30 aprile 1998, n. 217;

VISTE le memorie finali delle società Essetifin S.p.A., Leadiant Biosciences Ltd., Leadiant GmbH e Sigma-Tau Arzneimittel GmbH in liquidazione, e di Altroconsumo, pervenute in data 28 gennaio 2022;

SENTITI in audizione finale i rappresentanti delle società Essetifin S.p.A., Leadiant Biosciences Ltd., Leadiant GmbH e Sigma-Tau Arzneimittel GmbH in liquidazione, e di Altroconsumo, in data 14 febbraio 2022;

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

CONSIDERATO quanto segue;

I. LE PARTI

I.1 L'impresa denunciata

1. Essetifin S.p.A. (già Sigma Tau Finanziaria S.p.A.), *holding* del gruppo Leadiant, è una società che si occupa di gestione delle partecipazioni azionarie e che controlla al 100% Leadiant Biosciences Ltd., società di diritto britannico, e Leadiant Biosciences Inc., società di diritto statunitense¹.

¹ Il procedimento istruttorio è stato avviato anche nei confronti di Leadiant Biosciences S.p.A., società del gruppo costituita il 30 gennaio 2017 da Essetifin S.p.A., che la controllava al 100%. Leadiant Biosciences S.p.A. a sua volta controllava interamente Leadiant Biosciences Ltd. e Leadiant Biosciences Inc.. Tuttavia, il 22 luglio 2021 Leadiant Biosciences S.p.A. si è fusa per incorporazione in Essetifin S.p.A.. Ad esito di tale operazione, dunque, Essetifin S.p.A. controlla direttamente, e non più indirettamente, le due società inglese e statunitense.

2. Leadiant Biosciences Ltd. è una società attiva nel mercato della produzione e vendita di farmaci orfani. Leadiant Biosciences Ltd. è la nuova ragione sociale assunta nel dicembre 2016 da Sigma Tau Rare Disease Ltd., società alla quale nel maggio 2015, per effetto di una più complessa operazione di vendita delle società e degli *asset* del gruppo², sono stati conferiti i rami d'azienda relativi alle attività sui farmaci orfani di Sigma Tau Pharmaceuticals Ltd., appartenente all'*ex* Gruppo Sigma Tau³.

3. Leadiant GmbH è una società di diritto tedesco attiva nel mercato della produzione e vendita di farmaci, controllata al 100% da Leadiant Biosciences Ltd.⁴.

4. Sigma Tau Arzneimittel GmbH in liquidazione è una società di diritto tedesco interamente controllata da Essetifin S.p.A.⁵, in precedenza attiva nel mercato della produzione e vendita di farmaci.

5. Essetifin S.p.A., Leadiant Biosciences Ltd., Leadiant GmbH e Sigma Tau Arzneimittel GmbH in liquidazione fanno dunque parte del medesimo gruppo societario⁶ e verranno in seguito, all'occorrenza, congiuntamente indicate anche come "Leadiant" o la "Parte", tranne laddove la precisa identità societaria di ciascuna di esse, o delle società del gruppo *ex* Sigma Tau delle quali esse sono successori, sia necessaria alla comprensione dei fatti oggetto di accertamento.

Il fatturato del gruppo Leadiant nel 2021 è stato pari a [100-200]* milioni di euro.

1.2 Il denunciante

6. Altroconsumo è un'associazione dei consumatori iscritta nell'elenco delle associazioni maggiormente rappresentative sul territorio nazionale tenuto dal Ministero dello Sviluppo Economico.

² Cfr. il provv. dell'Autorità del 25 marzo 2015 sul caso C11988 – Marino Golinelli & c./Sigma tau Finanziaria e altre imprese e parti di imprese.

³ V. doc. 78.388. Precedentemente, a sua volta, Sigma Tau Pharmaceutical Ltd. a dicembre 2013 aveva acquisito il ramo d'azienda relativo ai farmaci orfani per effetto di un'operazione di fusione per incorporazione di Sigma Tau Rare Disease S.A., società di diritto portoghese, costituita nel 2011 e appartenente all'*ex* gruppo Sigma Tau.

⁴ V. doc. 110.4B.

⁵ V. doc. 110.4B.

⁶ V. Corte Giust., 24 ottobre 1996, in causa C-73/95, *Viho c. Commissione* europea; Trib. Primo Grado, 12 dicembre 2007, in causa T-112/05, *Akzo Nobel NV et al. c. Commissione* europea.

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

II. IL PROCEDIMENTO ISTRUTTORIO

II.1 *L'apertura d'ufficio del fascicolo istruttorio e la successiva denuncia*

7. Tra la fine di agosto 2018 e l'inizio di settembre 2018 sono state diffuse a mezzo stampa, a livello sia nazionale sia internazionale, notizie relative ad alcune vicende che riguardavano la produzione e la vendita del farmaco orfano denominato *Acido Chenodesossicolico Leadiant®* per la cura di una malattia ultra-rara denominata xantomatosi cerebrotendinea (CTX) nel mercato olandese e in quello italiano⁷.

8. Ad agosto 2018 la *Dutch Pharmaceutical Accountability Foundation* (agenzia olandese di vigilanza sul livello dei prezzi dei farmaci) ha inviato all'autorità *antitrust* olandese una segnalazione avente ad oggetto la richiesta di Leadiant Biosciences Ltd. alle assicurazioni sanitarie di pagamento di un prezzo per la vendita di tale prodotto pari a circa 15.300 euro per una confezione da 100 capsule da 250 mg. Tale prezzo è stato ritenuto assolutamente ingiustificato, specie in ragione del fatto che fino ad allora i pazienti olandesi affetti da CTX erano stati curati in Olanda con un farmaco della medesima Leadiant Biosciences Ltd. contenente lo stesso principio attivo, autorizzato per la cura dei calcoli biliari e utilizzato *off label* per la cura della malattia rara, venduto al prezzo di circa 30 euro a confezione, ma poi ritirato dal commercio.

9. L'*Acido Chenodesossicolico Leadiant®* è stato introdotto nel mercato italiano nel giugno 2017. Tuttavia, in assenza di un accordo sul prezzo tra l'impresa e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), esso è stato commercializzato secondo le regole della c.d. classe "C non negoziata" (Cnn), ovvero ad un prezzo liberamente fissato dall'impresa, che nel richiamato articolo veniva indicato come pari a 169.000 euro all'anno, a carico dei pazienti⁸.

10. Prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio dell'*Acido Chenodeossicolico Leadiant®*, i pazienti italiani colpiti dalla CTX sono stati parimenti curati con il farmaco di proprietà di Leadiant Biosciences Ltd. a base

⁷ V. *Ricorso contro la ex Sigma Tau*, in *Milano Finanza*, 4 settembre 2018. V. anche *Dutch doctors fight pharma company's 500-fold drug price rise*, in *Financial Times*, 2 settembre 2018; *Dutch doctors resist pharma firms' 500-fold price hike*, in *www.pharmafile.com*, 3 settembre 2018; *New Dutch Foundation to Address High Medicines Pricing Announces Plan to File Complaint with Competition Authority*, in *www.medicineslawandpolicy.org* del 25 agosto 2018. V. doc. 1.

⁸ V. doc. 1.

di acido chenodesossicolico registrato per la cura dei calcoli biliari ma somministrato *off label* per il trattamento della malattia rara⁹. E prima ancora, la Farmacia Oncologica e Clinica (di seguito, la “Farmacia”) dell’Azienda Ospedaliera Universitaria Senese di Santa Maria alle Scotte (di seguito, “AOU Senese”) aveva prodotto il farmaco in forma galenica, con il fine di somministrarlo gratuitamente a tutti i pazienti affetti da CTX¹⁰.

11. Sulla base di queste informazioni, in data 25 settembre 2018, è stato aperto d’ufficio il fascicolo istruttorio A524.

12. Successivamente, il 31 luglio 2019, è pervenuta una segnalazione da parte di Altroconsumo, con la quale l’associazione ha denunciato l’illiceità della condotta di Leadiant Biosciences Ltd. sotto il profilo *antitrust*, in quanto suscettibile di integrare un abuso di sfruttamento *sub specie* di prezzi ingiustamente gravosi ai sensi dell’articolo 102, lett. a), TFUE.

II.2 L’attività preistruttoria e istruttoria

13. Al fine di acquisire elementi utili a comprendere il contesto di mercato nel quale si inseriva il farmaco orfano oggetto di indagine e a conoscere lo stato e/o l’esito della negoziazione del prezzo dell’*Acido Chenodesossicolico Leadiant*®, il 26 settembre 2018 è stata inviata una richiesta di informazioni all’AIFA, alla quale l’Agenzia ha risposto il 22 ottobre 2018¹¹.

14. A partire da settembre 2018, inoltre, sono state più volte sentite, nell’ambito della rete ECN istituita con il Regolamento CE n. 1/2003, le direzioni istruttorie competenti delle altre Autorità di concorrenza nazionali, quali la *Authority for Consumers & Markets* (ACM) dei Paesi Bassi, che aveva già avviato un procedimento istruttorio sul caso in relazione al mercato olandese, e la *Comisión Nacional de los Mercados y la Competencia* (CNMC) della Spagna, che stava valutando la sussistenza dei requisiti per poterlo avviare in relazione al mercato spagnolo¹².

15. In particolare, a seguito dei numerosi contatti avuti con la ACM, ai sensi dell’art. 12 del Regolamento CE n. 1/2003, il 9 maggio 2019 è stata acquisita copia del contratto di fornitura di acido chenodesossicolico in esclusiva stipulato il 16 novembre 2016 da Sigma Tau Rare Disease Ltd. (ora

⁹ V. doc. 10, all. 2.

¹⁰ V. doc. 6.

¹¹ V. docc. 2 e 3.

¹² Cfr. <https://www.acm.nl/en/publications/acm-extends-its-investigation-orphan-drug-cdca-leadiant> e <https://www.cnmc.es/prensa/inocacion-leadiant-20201222>.

Leadiant Biosciences Ltd.) con l'impresa chimica italiana, Prodotti Chimici e Alimentari S.p.A.¹³, e poi, il 5 giugno 2019, copia di alcuni documenti agli atti del procedimento avviato dall'ACM medesima¹⁴.

16. Inoltre, al fine di approfondire le varie fasi che hanno caratterizzato la pluridecennale esperienza clinica sviluppata dall'AOU Senese in relazione al trattamento della malattia rara, tra marzo e maggio 2019, è stato contattato diverse volte un medico specialista dell'AOU Senese e alcuni farmacisti della Farmacia della medesima AOU¹⁵. Il 10 maggio 2019, sono stati sentiti in audizione i rappresentanti della Farmacia¹⁶.

17. Successivamente, come anticipato, il 31 luglio 2019, è pervenuta la segnalazione da parte di Altroconsumo¹⁷.

18. Infine, il 7 settembre 2019, con il fine di ottenere più aggiornate informazioni sugli sviluppi della procedura di negoziazione del prezzo del farmaco orfano, è stata inviata una seconda richiesta di informazioni all'AIFA, alla quale l'Agenzia ha risposto il 4 ottobre 2019¹⁸.

19. In data 8 ottobre 2019, l'Autorità ha avviato, ai sensi dell'articolo 102 del TFUE e dell'articolo 14 della legge n. 287/1990, un procedimento istruttorio nei confronti delle società di Essetifin S.p.A., Leadiant Biosciences S.p.A., Leadiant Biosciences Ltd., Leadiant GmbH e Sigma Tau Arzneimittel GmbH in liquidazione, al fine di verificare la sussistenza di eventuali comportamenti contrari al diritto della concorrenza posti in essere dalle citate società.

20. In data 15 ottobre 2019 sono stati svolti accertamenti ispettivi presso le sedi di Roma di Essetifin S.p.A. e Leadiant Biosciences S.p.A.¹⁹, presso le sedi di Industria Chimica Emiliana S.p.A. (a Reggio Emilia)²⁰ e della sua controllata Prodotti Chimici e Alimentari S.p.A. (a Basaluzzo)²¹, nonché presso le sedi di Leadiant GmbH e Sigma Tau Arzneimittel GmbH in liquidazione di Monaco di Baviera²². Infine, nelle date del 15-17 ottobre 2019 sono stati svolti accertamenti ispettivi presso la sede di Leadiant Biosciences

¹³ V. docc. 5, 5.1 e 5.2.

¹⁴ V. docc. 7, e 7.1.

¹⁵ V. doc. 6.13.

¹⁶ V. docc. 4 e 6.

¹⁷ V. doc. 8.

¹⁸ V. docc. 9 e 11. Tale aggiornamento è seguito ad una serie di contatti informali con le Direzioni competenti dell'AIFA tra febbraio e giugno 2019.

¹⁹ V. doc. 18, 21 e 22.

²⁰ V. docc. 24 e 25.

²¹ V. docc. 27 e 28.

²² V. docc. 83.1 e 83.2.

Ltd. di Windsor. Le ispezioni presso le sedi delle società estere Leadiant Biosciences Ltd., Leadiant GmbH e Sigma Tau Arzneimittel GmbH in liquidazione sono state svolte, rispettivamente, dall’Autorità di concorrenza britannica (*Competition and Markets Authority*) e dall’Autorità di concorrenza tedesca (*Bundeskartellamt*), in esecuzione di due richieste di cooperazione ex art. 22 del Regolamento CE n. 1/2003²³.

21. I documenti raccolti in ispezione dalla *Competition and Markets Authority* sono stati trasmessi all’Autorità in data 4 dicembre 2019 ai sensi dell’art. 12 del Regolamento CE n. 1/2003 e in pari data sono stati acquisiti al fascicolo istruttorio²⁴. I documenti acquisiti in ispezione dal *Bundeskartellamt*, sono stati trasmessi all’Autorità in data 30 giugno 2020 ai sensi dell’art. 12 del Regolamento CE n. 1/2003 e in pari data sono stati acquisiti al fascicolo istruttorio²⁵.

22. In data 8 luglio 2020, a seguito della proroga del termine per la presentazione degli impegni richiesta dalla Parte²⁶ e della sospensione automatica dei termini dei procedimenti amministrativi disposta dall’art. 103 del D.L. n. 18/2020, prima, e dell’art. 37 del D.L. n. 23/2020, poi²⁷, è pervenuto da parte delle società del gruppo Leadiant un formulario per la presentazione degli impegni ai sensi dell’art. 14-ter della l. n. 287/1990 relativo al procedimento in oggetto²⁸. L’Autorità ha rigettato gli impegni con delibera del 6 agosto 2020, ritenendo sussistente l’interesse dell’Autorità a procedere all’accertamento dell’infrazione²⁹.

23. Nel corso del procedimento, la Direzione ha formulato delle richieste di informazioni all’impresa in relazione, tra l’altro, ai costi da questa sostenuti per il lancio dell’*Acido Chenodesossilico Leadiant®* sul mercato europeo³⁰.

24. Inoltre, allo scopo di ottenere informazioni rilevanti ai fini del procedimento, è stata sentita due volte in audizione l’AIFA e le società Industria Chimica Emiliana S.p.A. (di seguito, “ICE”) e Prodotti Chimici Alimentari S.p.A. (di seguito, “PCA”)³¹.

25. Durante l’istruttoria le società del gruppo Leadiant hanno più volte

²³ V. docc. 81 e 82.

²⁴ V. doc. 42 e allegati.

²⁵ V. doc. 83.

²⁶ V. docc. 52, 60, 62 e 63.

²⁷ V. doc. 76.

²⁸ V. doc. 84.1 e 87.1.

²⁹ V. docc. 88 e 89.

³⁰ V. doc. 99, 105, 107 e 110.

³¹ V. doc. 72 e 108 e 69 e 120.1.

effettuato l'accesso agli atti³², hanno depositato due memorie³³ e sono state sentite in audizione in data 7 maggio 2021³⁴.

26. Il procedimento istruttorio è stato prorogato quattro volte, dapprima il 13 ottobre 2020³⁵, l'8 giugno 2021³⁶, poi il 19 ottobre 2021³⁷ e, infine, l'8 febbraio 2022³⁸.

27. In data 22 settembre 2021 è stata notificata alle Parti la Comunicazione delle Risultanze Istruttorie³⁹.

28. Le Parti hanno presentato le proprie memorie conclusive il 28 gennaio 2022⁴⁰ e sono state sentite in audizione finale davanti al Collegio in data 14 febbraio 2022⁴¹.

III. LE RISULTANZE ISTRUTTORIE

III.1 Il quadro normativo di riferimento

29. L'*Acido Chenodeossicolico Leadiant*® è la versione c.d. ibrida di un farmaco preesistente, denominato *Xenbilox*®, anch'esso di proprietà di Leadiant fino a che esso è stato presente sul mercato. Viene pertanto in rilievo, in primo luogo, il plesso di norme europee relative all'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dei medicinali c.d. ibridi⁴².

Trattandosi, inoltre, di un farmaco c.d. "orfano", la fattispecie va esaminata anche alla luce delle disposizioni del Regolamento CE n. 141/2000 e dei susseguenti atti emanati dalla Commissione europea in materia.

Infine, alla luce dell'esperienza pluridecennale degli ospedali italiani in materia di produzione galenica di farmaci a base di acido chenodesossicolico, saranno illustrate le norme che disciplinano le cosiddette "preparazioni (o preparati) galeniche(i)".

³² V. docc. 66, 67, 78, 79, 96, 98, 100, 101 e 116, 168-bis, 168-ter, 168-quater, 170, 180, 188 e 189.

³³ V. docc. 84 e 140.

³⁴ V. doc. 122.

³⁵ V. docc. 90, 91 e 93.

³⁶ V. docc. 134-137.

³⁷ V. docc. 171-173.

³⁸ V. docc. 199-200.

³⁹ V. docc. 159-160.

⁴⁰ V. docc. 185, 186 e 187.

⁴¹ V. docc. 201, 201-bis, 202 e 202-bis.

⁴² V. Direttiva 83/2001/CE, come modificata dalla Direttiva 2004/27/CE.

III.1.1 La disciplina europea dell'autorizzazione all'immissione in commercio di farmaci c.d. ibridi

30. La richiesta dell'AIC per i farmaci diversi dai c.d. *originatori* è disciplinata dall'art. 10 della Direttiva 83/2001/CE, il quale prevede procedure più snelle di quelle a cognizione piena (disciplinate dall'art. 8, par. 3, lett. *i*) della medesima Direttiva) applicabili alle richieste di AIC per farmaci originatori, e perciò dette “abbreviate”.

31. La maggiore semplicità e rapidità delle procedure di autorizzazione “abbreviate” risiede nella possibilità per le imprese istanti di non ripetere i *trial* clinici già svolti per comprovare la sicurezza, l'efficacia e la qualità del farmaco originatore, ma di limitarsi alla prova della bioequivalenza⁴³ tra il farmaco per il quale si richiede l'AIC e quello originatore, che funge in tal modo da medicinale c.d. “di riferimento”.

32. Nell'ambito delle procedure “abbreviate” il Legislatore europeo ha previsto una procedura “semplice” (art. 10, par. 1 della Direttiva 83/2001/CE) e una “ibrida” (art. 10, par. 3, della medesima Direttiva). Della prima si avvalgono i farmaci che rientrano nella definizione giuridica di “medicinale generico” di cui all'art. 10, comma 2, lett. *b*), ovvero che soddisfano “*i criteri dell'identità della composizione qualitativa e quantitativa in principi attivi, dell'identità della forma farmaceutica e della bioequivalenza*”⁴⁴ rispetto al farmaco “di riferimento”, mentre della seconda si avvalgono i farmaci che presentano alcune differenze rispetto al medicinale “di riferimento”⁴⁵.

33. Tali differenze tra i due possono risiedere *a*) nella diversa indicazione terapeutica o *b*) nella diversa via di somministrazione o nel diverso dosaggio.

34. In entrambi i casi la “procedura ibrida” di autorizzazione di cui all'art. 10, par. 3, della Direttiva consente di fare riferimento ai dati clinici del medicinale “di riferimento”, salva la loro necessaria integrazione per far fronte alle diversità presenti. In particolare, nel caso *sub a*) è richiesta in aggiunta la

⁴³ Due farmaci sono ritenuti bioequivalenti quando, con la stessa dose, presentano la medesima biodisponibilità, ovvero quando la quantità di principio attivo resa disponibile nel circolo sistemico e il tempo che questo impiega a raggiungere la sua concentrazione massima nel sangue dopo la somministrazione del farmaco, sono così simili da non comportare differenze significative in termini di efficacia e sicurezza. Si presume che vi sia bioequivalenza tra due farmaci quando gli stessi sono equivalenti farmaceutici, ovvero contengono lo stesso principio attivo, nello stesso dosaggio, e hanno la stessa forma farmaceutica. Cfr. EMA, *Guidelines on the Investigation of Bioequivalence*, 2010, disponibile su https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf.

⁴⁴ Cfr. CGUE, 3 dicembre 1998, in causa C-368/96, *Generics (medicinali Captopril, Aciclovir e Ranitidine)*, in *Raccolta* 1988, p.I-7967, punto 36, confermata da CGUE, 29 aprile 2004, in causa C-106/01, *SangStat c. Novartis Pharmaceuticals (medicinale Sandimmun)*, inedita ma disponibile sul sito della Corte, punto 33.

⁴⁵ Cfr. CGUE, *SangStat*, cit., punti 52 e 55.

presentazione di documentazione clinica attestante la sicurezza e l'efficacia del farmaco per il diverso impiego terapeutico.

35. Il caso di specie rientra nell'ipotesi *sub a*): l'*Acido Chenodesossicolico Leadiant*® è, infatti, come anticipato *supra*, un farmaco c.d. ibrido del medicinale “di riferimento” *Xenbilox*®, al quale è identico sotto il profilo chimico e farmaceutico, ma dal quale si differenzia per la diversa indicazione terapeutica. Ai fini della richiesta di AIC del farmaco orfano, pertanto, Sigma Tau ha utilizzato una parte del *dossier* di quest'ultimo medicinale, integrandolo con documentazione aggiuntiva (su cui v. meglio *infra* par. 144).

36. Il requisito della presentazione di documentazione clinica aggiuntiva può essere derogato, come avvenuto nel caso di specie, in circostanze eccezionali, ai sensi dell'art. 14, comma 8, del Regolamento CE n. 726/2004: nel caso in cui sia impossibile fornire informazioni esaurienti sull'efficacia e sulla sicurezza del medicinale in condizioni d'uso normali, il rilascio dell'AIC è condizionato al soddisfacimento di determinati requisiti, tra i quali una più stringente farmacovigilanza e il compimento degli studi clinici mancanti entro un dato termine.

37. La documentazione aggiuntiva prodotta da Sigma Tau nell'ambito della procedura di richiesta dell'AIC per l'*Acido Chenodesossicolico Leadiant*® non conteneva la documentazione clinica necessaria per la prova completa dell'efficacia e della sicurezza della nuova indicazione terapeutica e il farmaco orfano è stato perciò autorizzato “in circostanze eccezionali” (cfr. par. 155 *infra*).

III.1.2 La disciplina europea sui farmaci orfani

38. Si definiscono “orfani” i farmaci utilizzati per la cura delle malattie rare, designati come tali quando integrano i requisiti stabiliti dall'art. 3, comma 1, del Regolamento CE n. 141/2000, ovvero quando *a*) sono destinati a trattare una patologia che comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica che colpisce non più di 5 individui su 10.000 nell'Unione europea (criterio della prevalenza), *oppure* una patologia che comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica ed è poco probabile che, in mancanza di incentivi, la commercializzazione di tale medicinale all'interno dell'Unione europea sia tanto redditizia da giustificare l'investimento necessario (criterio del ritorno sugli investimenti); *e* quando *b*) non esistono terapie soddisfacenti autorizzate nell'Unione europea oppure, se esse esistono, il medicinale in questione avrà “effetti benefici significativi” per le persone colpite da tale

patologia (criterio degli effetti benefici significativi)⁴⁶.

39. La Commissione europea può dunque attribuire la designazione orfana ad un farmaco – su parere favorevole del *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) dell’EMA - laddove l’impresa istante sia in grado di provare uno dei due requisiti indicati *sub a*) e il requisito *sub b*), previsti dalla citata disposizione normativa.

40. Successivamente, ove ne ricorrano i presupposti, la Commissione europea può attribuire l’AIC al farmaco orfano, su parere favorevole del *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) dell’EMA. In contemporanea il COMP dell’EMA verifica la permanenza dei requisiti per la designazione orfana, attraverso un esame comparativo con le terapie eventualmente già autorizzate per la cura della patologia rara⁴⁷.

41. Solo a seguito dell’esito positivo di tale scrutinio, secondo quanto previsto dall’art. 8, par. 1, del Regolamento CE n. 141/2000, le imprese titolari dell’AIC di un farmaco orfano godono di un’esclusiva commerciale pari a dieci anni (decorrente dal momento in cui viene attribuita l’AIC), in forza di un divieto all’Unione Europea e agli Stati membri di concedere altre AIC per medicinali “simili”⁴⁸ con le stesse indicazioni terapeutiche. Secondo quanto previsto dall’art. 8, paragrafo 3, lett. c), del Regolamento CE n. 141/2000, tale esclusiva di mercato subisce delle eccezioni e non impedisce l’autorizzazione all’immissione in commercio di un farmaco simile con le stesse indicazioni terapeutiche del medicinale orfano già autorizzato, *inter alia*, quando

⁴⁶ L’art. 3, par. 2, del Regolamento (CE) n. 847/2000 della Commissione, del 27 aprile 2000 prevede che: “*Ai fini dell’attuazione dell’articolo 3 del regolamento (CE) n. 141/2000 concernente i medicinali orfani, vale la seguente definizione: - per "beneficio significativo" si intende un miglioramento sostanziale delle condizioni del paziente dal punto di vista clinico o dal punto di vista della cura generale*”. La Comunicazione sull’applicazione degli articoli 3, 5 e 7 del Regolamento (CE) n. 141/2000 concernente i medicinali orfani del 18 novembre 2016 al punto B.5 stabilisce che un effetto benefico significativo consiste nel “*miglioramento sostanziale delle condizioni del paziente dal punto di vista clinico*”, ovvero in un’efficacia migliorata, in un migliore profilo di sicurezza o in una migliore tollerabilità del farmaco; mentre, “*un miglioramento sostanziale delle condizioni del paziente dal punto di vista della cura generale*” può basarsi sulla facilità di autosomministrazione, oppure sull’aderenza migliore alla terapia grazie a un cambiamento della forma farmaceutica.

⁴⁷ V. Trib. UE, 9 settembre 2010, in causa T-74/08, *Nov Pharm c. European Commission*, par. 43; Corte Giust., 3 marzo 2016, in causa C-138/15, *Teva Pharma and Teva Pharmaceuticals Europe c. EMA*, par. 64; Trib. UE, 22 marzo 2018, in causa T-80/16 *Shire Pharmaceuticals Ireland Ltd c. EMA*, par. 68. Cfr. altresì la Comunicazione sull’applicazione degli articoli 3, 5 e 7 del Regolamento (CE) n. 141/2000 concernente i medicinali orfani del 18 novembre 2016 al punto B.5.

⁴⁸ L’art. 3, par. 3, lett b), del Regolamento CE n. 847/2000 della Commissione, del 27 aprile 2000, stabilisce che “*per "medicinale simile" si intende un medicinale contenente uno o più principi attivi simili a quelli contenuti in un medicinale orfano già autorizzato, con la stessa indicazione terapeutica; [...] per "principio attivo simile" si intende un principio attivo identico o un principio attivo con le stesse caratteristiche principali di struttura molecolare (ma non necessariamente tutte le caratteristiche strutturali molecolari) e che agisce attraverso il medesimo meccanismo*”.

l'impresa richiedente dimostri che il proprio medicinale è più sicuro, più efficace o comunque clinicamente superiore⁴⁹. L'esclusiva commerciale non opera, altresì, quando la richiesta di AIC riguardi farmaci "non simili" al medicinale orfano già autorizzato (ancorché essi abbiano le medesime indicazioni terapeutiche).

III.1.3 La disciplina nazionale in materia di preparazioni galeniche

42. In base all'art. 3, comma 1, lett. a) e b) del d.lgs. n. 219/2006, sono farmaci galenici:

a) i medicinali preparati in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente, detti "*formule magistrali*", disciplinati più compiutamente dall'art. 5 del D.L. 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge n. 94/98;

b) i medicinali preparati in farmacia in base alle indicazioni della Farmacopea europea o delle Farmacopee nazionali in vigore negli Stati membri dell'Unione europea, detti "*formule officinali*", e destinati ad essere forniti direttamente a pazienti indifferenziati, clienti di tale farmacia.

43. In base all'art. 5, comma 2, del D.L. 17 febbraio 1998, n. 23, convertito, con modificazioni, dalla legge n. 94/98, se sul mercato esiste una specialità medicinale a base di un determinato principio attivo autorizzata per il trattamento di una determinata patologia, non è consentito al medico prescrivere ad un paziente una formula (o "preparato" o "preparazione") magistrale a base del medesimo principio attivo, a meno che la ricetta, proprio per fini di personalizzazione della terapia, non preveda un diverso dosaggio o diversi eccipienti⁵⁰.

III.2 L'acido chenodesossicolico (CDCA)

44. L'acido chenodeossicolico (*chenodeoxycholic acid* o CDCA) è un c.d.

⁴⁹ L'art. 3, par. 3, del citato Regolamento CE n. 847/2000 stabilisce che per medicinale "clinicamente superiore" si intende un medicinale che apporta un significativo beneficio terapeutico o diagnostico rispetto ad un medicinale orfano autorizzato, a seguito di uno o più dei seguenti effetti:

1) maggiore efficacia, 2) maggiore sicurezza, oppure 3) in casi eccezionali, sensibile contributo, per altra via, alla diagnosi o alla cura del paziente.

⁵⁰ Il paziente potrebbe essere, infatti, allergico agli eccipienti della specialità medicinale in commercio o presentare una risposta migliore alla terapia quando questa è somministrata con un dosaggio diverso da quello esistente in commercio. Tali esigenze terapeutiche, dunque, giustificherebbero l'eccezione al divieto di produrre preparati magistrali a base di determinati principi attivi qualora siano autorizzate specialità medicinali che li contengono.

acido biliare primario, prodotto dal fegato e derivato dal colesterolo. Insieme all'acido colico, il CDCA è il principale costituente della bile e ricopre un ruolo di primo piano nei processi di digestione e assorbimento dei lipidi.

45. Il CDCA è stato isolato per la prima volta nel 1924, prima dalla bile dell'oca domestica e poi dalla bile umana, e la sua configurazione chimica è stata definita precisamente negli anni '30 del secolo scorso⁵¹. Il processo di sintetizzazione del principio attivo è attualmente non coperto da brevetti industriali.

III.2.1 Il processo produttivo del CDCA come principio attivo di grado farmaceutico

46. Il CDCA come principio attivo di grado farmaceutico è una sostanza di derivazione naturale, che non è possibile produrre in laboratorio a partire da materiale sintetico⁵². La principale materia prima dalla quale si ricava tale principio attivo è la bile bovina, ma esso può essere ottenuto anche dalla bile del pollame o dei suini⁵³.

47. La produzione di CDCA che si avvale della bile bovina è così strutturata: dalla bile animale si estrae l'acido colico, ovvero l'altro acido biliare primario, il quale viene poi purificato al fine di ottenere, attraverso diversi passaggi di sintesi chimica, l'acido ursodesossicolico, un acido biliare secondario⁵⁴; il CDCA è un prodotto intermedio nel processo di sintetizzazione dell'acido ursodesossicolico a partire dall'acido colico⁵⁵.

48. A fini produttivi, è necessaria una disponibilità di materia prima continuativa e in quantità sufficienti; pertanto, specie per ciò che riguarda la bile bovina, le imprese che producono il CDCA devono intrattenere rapporti commerciali stabili con gli operatori del mercato dell'estrazione e raccolta della materia prima (ovvero con gli impianti di macellazione del bestiame) tali da consentire loro di approvvigionarsi in maniera soddisfacente della stessa⁵⁶.

49. La produzione del CDCA deve altresì sottostare a rigorosi processi di

⁵¹ V. MAXWELL, ECKHARDT, *Drug Discovery: A Casebook and Analysis*, Springer Science and Business Media, 1990, p. 383; SNEADER, *Drug Discovery: A History*, John Wiley & Sons, 2005, p. 273.

⁵² V. doc. 78.416: “[...] *the product cannot be synthesised in a laboratory* [...]”.

⁵³ V. doc. 25.3.8, 28.2.182, 78.303 e 120.1.

⁵⁴ V. doc. 28.2.33, all. “*documentation for pre-NDA meeting 15 07 2014.pdf*”.

⁵⁵ V. doc. 120.1.

⁵⁶ V. doc. 78.416: “[...] *the product [...] is beholden to the API producers being able to contract with enough global meat producers to ensure that a sufficient level of bile is available for the bile acid products they produce*”. Che si tratti di bile bovina emerge dal fatto che gli animali dalla cui bile è estratto il principio attivo sono indicati come “*cattle*”, ovvero i bovini.

manifattura per poter raggiungere gli standard di purezza richiesti dall'industria (il c.d. grado farmaceutico). In particolare, nell'Unione Europea (ma anche negli Stati Uniti) il settore soggiace agli standard regolatori stabiliti dalle *Good Manufacturing Practices* (GMP), o Norme di Buona Fabbricazione⁵⁷, che impongono alle imprese produttrici il rispetto, anche a fini di garanzia della tracciabilità, di determinati requisiti di qualità e sicurezza tra i più alti nell'industria chimica, a partire dalle materie prime fino al prodotto finito⁵⁸. Tali *standard* risultano più stringenti rispetto a quelli imposti in altri Paesi, quali, ad esempio, l'India e la Cina.

50. Il processo produttivo del CDCA non è di per sé complesso⁵⁹. E ciò anche dopo che lo *standard* di purezza richiesto nell'Unione Europea per la sintetizzazione del CDCA dalla materia prima è stato reso più stringente con la definizione nel 2019 di un nuovo test, ad esito di una procedura di revisione della monografia della Farmacopea europea svolta dalla direzione europea per la qualità dei medicinali e della salute del Consiglio d'Europa (*European Directorate for the Quality of Medicines*, di seguito, "EDQM")⁶⁰ (su cui v. meglio *infra* par. 53).

III.2.2 Le imprese attive nella fornitura di CDCA

51. Considerata la prevalente modalità di estrazione del CDCA (ossia dalla bile bovina), tenuto conto degli stringenti *standard* produttivi richiesti nell'Unione europea per la produzione di principi attivi farmaceutici e della ridotta dimensione del mercato (su cui v. meglio par. 63 *infra*), solo un numero ristretto di imprese è stato, e risulta tuttora, attivo nella fornitura di CDCA ad uso farmaceutico.

52. La documentazione già citata dà conto, invero, del fatto che, nell'opinione di Sigma Tau, vi erano solo due operatori in grado di

⁵⁷ V. ad esempio, l'art. 46, lett. F) della Direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001 così come modificato dalla Direttiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004.

⁵⁸ V. doc. 28.2.33, all. "*documentation for pre-NDA meeting 15 07 2014*", dal quale emerge che gli standard di qualità imposti dalla regolazione europea per la produzione di CDCA derivante dalla bile bovina richiedono, *inter alia*, che i macelli siano certificati e collocati in Paesi dove non c'è il rischio che i capi di bestiame contraggano la TSE/BSE. Il fatto che PCA possieda questa certificazione emerge dal doc. 25.3.12.

⁵⁹ V. doc. 120.1.

⁶⁰ V. doc. 78.320: "*The active principle use[d] to manufacture CDCA Leadiant undergoes extensive testing, including determination of the correct form of CDCA in pharmaceutical grade and production according to the latest GMP and Quality control. This is relevant due to the fact that CDCA is a polymorph and testing ensures usage of the active molecule in industrial product, whilst not testing the active principle might result in usage of a form of the molecule that could be inactive*". V. anche docc. 78.194 e 78.195.

approvvigionarsi di materia prima in quantità adeguate⁶¹. Uno di questi era, ed è, l'impresa italiana PCA, che, oltre ad essere *leader* mondiale nella produzione di acido ursodesossicolico⁶², è anche il principale produttore di CDCA a livello europeo già da moltissimi anni. L'impresa chimica, infatti, dal 2008 fa parte di un gruppo societario, al vertice del quale vi è ICE (con la quale PCA si è peraltro di recente fusa⁶³), che controlla una serie di società attive nel settore dell'estrazione, raccolta e lavorazione della bile bovina nelle aree di maggiore produzione, ovvero in Messico, in Costa Rica, in Colombia, in Brasile, in Argentina, in Uruguay, in Paraguay, in Sud Africa, in India, in Australia e negli USA⁶⁴.

53. La documentazione acquisita agli atti mostra che PCA è da tempo riconosciuta come un operatore dotato di un *know-how* significativo, di un alto livello di *compliance* regolatoria, che si esplica nella capacità di aderire alle GMP e di ottenere e mantenere un *dossier* regolatorio (ovvero il c.d. *Drug Master File* o *DMF*), e che gode di un'ottima reputazione commerciale, in generale nella produzione di principi attivi di grado farmaceutico derivanti da acidi biliari, nonché nella produzione di questa specifica molecola⁶⁵. E infatti, alla fine del 2011 l'EDQM si è rivolto a PCA quale unico produttore del principio attivo nel territorio dell'Unione europea al quale fare riferimento per migliorare il processo di sintetizzazione del CDCA sotto il profilo del livello di impurità ammesso⁶⁶. Da allora e fino al 2019 l'impresa chimica, coinvolgendo Sigma Tau (poi divenuta Leadiant), la quale aveva nel frattempo sviluppato un nuovo test di purezza del CDCA⁶⁷, poi trasferito a PCA e da quest'ultima implementato⁶⁸ (cfr. par. 127 *infra*), ha strettamente collaborato con l'EDQM e l'Ente, ai fini dell'elaborazione del nuovo *test*, si è basato

⁶¹ V. doc. 78.416: “[...] *there are two global API providers relevant for this product*” e doc. 78.133, all. “REPORT INCONTRO AIFA Sigma Tau 24 giugno” (“[...] *Prodotto di derivazione bovina. 2-3 produttori nel mondo*”).

⁶² V. docc. 25.3.12 e 28.2.181.

⁶³ V. doc. 120.1.

⁶⁴ V. docc. 25.3.2 e 28.2.181.

⁶⁵ Dal doc. 28.2.16, all., emerge che PCA ha prodotto CDCA quantomeno dal 1998, riformando Dr. Falk Pharma GmbH. V anche docc. 28.2.54 e 78.102 (“*CDCA Sigma-Tau is obtained through a complex extraction procedure and its production undergoes the most current GMP standards (reference). The production process of the CDCA has been standardized and optimized during the 30 years of production...*”). V., infine, doc. 120.1.

⁶⁶ V. doc. 78.6 (“[...] *I could not identify another manufacturer and I have therefore only information from your part*”). V. doc. 28.2.31 (“[...] *they are waiting for our data and support. The finalization is depending on us*”).

⁶⁷ V. doc. 28.2.32, 28.2.34, 28.2.39, 28.2.47, 28.2.53, 28.2.73, 28.2.84, 78.54.

⁶⁸ V. docc. 28.2.77.

largamente sul contributo di PCA⁶⁹.

54. L'altra impresa che possiede analoghe caratteristiche è menzionata esplicitamente in un documento del febbraio 2016 e implicitamente in altri documenti del 2017⁷⁰: trattasi dell'impresa neozelandese New Zealand Pharmaceuticals Ltd. (di seguito, "NZP"), poi acquisita da ICE nell'agosto 2020⁷¹.

55. Tale impresa è stata presa in considerazione da Sigma Tau quando, nel corso del 2016, ha svolto una ricerca per individuare eventuali altre fonti di approvvigionamento di CDCA diverse da PCA (con la quale aveva un contratto di fornitura in esclusiva dal giugno 2008, su cui v. meglio *infra* par. 96). Tuttavia, per quanto noto a Sigma Tau, NZP era in quel momento impegnata commercialmente con un'altra impresa farmaceutica, la statunitense Retrophin Inc. [ora Travers Therapeutics Inc. N.d.r.]⁷². Dalle ricerche compiute nel luglio 2016, inoltre, risultavano esistere, quantomeno astrattamente, 13 fornitori di CDCA, siti dentro e fuori dall'Unione Europea, tra i quali erano comprese PCA e ICE, due imprese tedesche, una statunitense, una messicana e diverse imprese cinesi. Tuttavia, la qualità della materia prima (a parte quella prodotta da PCA e ICE) non era nota⁷³. Per queste ragioni, nell'agosto 2016 Sigma Tau riteneva di non avere fonti di approvvigionamento alternative a PCA⁷⁴.

56. La documentazione acquisita agli atti dà, invero, conto dell'esistenza sporadica di fonti extra-UE di produzione di CDCA, in particolare cinesi⁷⁵, che, tuttavia, per lungo tempo non sono state in grado di aderire alle specifiche regolamentari richieste dalla regolazione europea e di superare i controlli di qualità richiesti dalle GMP per accedere ai mercati europei.

57. Alcuni documenti indicano, infatti, che nel 2017 PCA medesima riteneva che i fornitori di CDCA extra-UE e in particolare quelli cinesi non avrebbero rappresentato "*un problema*" per Sigma Tau⁷⁶.

⁶⁹ V. docc. 28.2.31, 78.6, 78.15, 78.21-78.25, 78.189, 78.194, 78.195.

⁷⁰ V. docc. 78.323, 78.416 e 78.133, all. "REPORT INCONTRO AIFA Sigma Tau 24 giugno".

⁷¹ Cfr. il comunicato stampa disponibile su <https://www.iceitaly.com/news/ICE-acquires-New-Zealand-Pharmaceuticals>.

⁷² V. docc. 78.323 e 22.7.114.

⁷³ V. doc. 78.7. V. anche doc. 84, 185 e 187 che contengono un estratto storico del *database* di Thomson Reuters Newport Global, che secondo Leadiante evidenziava, già nel 2015, la presenza sul mercato di (almeno) 15 fornitori alternativi di API per CDCA. I fornitori indicati coincidono in minima parte con quelli indicati nell'elenco contenuto nel doc. 78.7.

⁷⁴ V. doc. 78.5.

⁷⁵ V. docc. 25.3.5, 78.190, 78.303.

⁷⁶ V. doc. 78.262: "*Compounding and foreign/exotic API supply of CDCA will not represent a problem*". V. anche docc. 28.2.132 ("*[...] a Chinese source will not represent an issue for you*").

58. L'inferiore qualità della materia prima proveniente dai mercati extra-UE, in particolare quelli asiatici, è infatti comprovata da diversi documenti ispettivi che danno conto del tentativo, non andato a buon fine, di alcune farmacie spagnole⁷⁷, dell'ospedale di Amsterdam⁷⁸, nonché di quello di Anversa⁷⁹, di produrre il CDCA in versione galenica tra la fine del 2017 e nel corso del 2018 sulla base di materia prima importata dalla Cina da un grossista di principi attivi di grado farmaceutico⁸⁰. In particolare, i controlli effettuati dalle autorità competenti olandesi ad agosto 2018, su richiesta di Leadiant, hanno evidenziato la presenza nelle preparazioni magistrali prodotte dall'ospedale di Amsterdam di livelli di impurità eccessivi rispetto a quelli previsti dalla monografia della Farmacopea europea, con conseguente interruzione dell'allestimento⁸¹. Il che indica che, come ha confermato anche PCA in audizione, l'unica fonte alternativa di produzione di CDCA della cui esistenza si ha prova in quegli anni *“si è poi rivelata non in grado di produrre un principio attivo compliant con gli standard di purezza richiesti dalla Farmacopea Europea”*⁸².

59. In conseguenza di ciò il medesimo grossista, nell'ottobre 2018, tornava dopo due anni a rivolgersi a PCA, in quanto produttore certificato in Europa⁸³, l'unico avente questa caratteristica secondo quanto affermato dalla stessa Leadiant in un documento interno all'impresa dell'aprile 2018⁸⁴.

60. Il livello qualitativo della materia prima proveniente da produttori asiatici risulta migliorato solo recentemente. Alcuni documenti agli atti, tra i quali il verbale di audizione di PCA, indicano, infatti, che nel febbraio 2020 l'ospedale di Amsterdam ha ripreso la produzione galenica del CDCA grazie all'utilizzo di materia prima proveniente da un'altra fonte di origine asiatica

⁷⁷ V. docc. 22.7.40 e 78.257 (*“We have just received confirmation that the pharmacy was closed and forced to withdraw all compounded CDCA from the hospitals. The inspectors have collected samples of the product that is being tested and the pharmacy will receive a fine and likely lose the license to operate”*).

⁷⁸ V. doc. 78.93.

⁷⁹ V. doc. 78.297, dove si riferisce che l'ospedale di Anversa nel dicembre 2017 *“bought their CDCA raw material at Eurochemicals in the Netherlands and compound capsules themselves [...] The raw material has been produced in China and took them quite a while before it arrived. They have re-analysed it in order to assure that it is pharmaceutical grade”*. Dopo il ritiro dei prodotti galenici dal mercato olandese, questi sono stati ritirati anche dal mercato belga.

⁸⁰ V. docc. 22.7.64, all. *“Theophylline – CDCA”*, 78.297 e 138.4.9, che indicano che tale intermediario, Eurochemicals B.V., a ottobre 2017, era riuscito a stipulare un contratto con un produttore di CDCA diverso da PCA e ad importare la materia prima nell'Unione Europea rifornendo diversi ospedali in alcuni Stati membri.

⁸¹ V. docc. 22.5.8, 78.93 e 78.326.

⁸² V. doc. 120.1.

⁸³ V. doc. 28.2.183 e cfr. con doc. 22.7.64.

⁸⁴ V. doc. 138.4.9 (*“Furthermore, there is only one approved EU certified supplier of pharmaceutical grade CDCA... ”*).

che finora si è rivelata aderente alle specifiche regolamentari europee, anche nella nuova versione derivante dalla modifica della Farmacopea europea⁸⁵. Tale impresa fornitrice è, pertanto, allo stato annoverabile tra le fonti di produzione di CDCA in grado di rifornire i mercati dell'Unione europea⁸⁶, esclusivamente per supportare una produzione di natura magistrale.

III.3 Gli utilizzi farmaceutici del CDCA: il trattamento della CTX

61. Fin dalla loro introduzione sul mercato, nei primi anni '70, i farmaci a base di acido chenodesossicolico sono stati autorizzati alla vendita dalle singole autorità di regolazione nazionali dell'Unione europea solo per il trattamento dei calcoli biliari⁸⁷. Tuttavia, già dall'inizio degli anni '90 (e nella letteratura addirittura negli anni '80) il CDCA non è stato più considerato adeguato agli standard internazionali invalsi per la dissoluzione dei calcoli biliari ed è stato superato da altri trattamenti rivelatisi più efficaci per questa indicazione terapeutica⁸⁸.

62. Come documentano numerosi studi scientifici pubblicati agli inizi degli anni '80⁸⁹, la comunità medico-scientifica ha però scoperto che il principio attivo possiede un'utilità terapeutica in un altro ambito medico: esso, infatti, si è rivelato fin da subito efficace nel trattamento della xantomatosi cerebrotendinea (o CTX).

63. La CTX è una malattia generata da un difetto congenito della sintesi degli acidi biliari primari. I pazienti affetti da tale patologia non sono in grado

⁸⁵ V. docc. 75, 75.1 e 120.1. In particolare, da quest'ultimo documento emerge che nell'opinione di PCA “[1]a necessità dall'ospedale di Amsterdam di allestire una produzione galenica [...] potrebbe aver stimolato l'investimento necessario affinché tale produzione di CDCA fosse in grado di superare i controlli delle autorità di regolazione europee”.

⁸⁶ Secondo l'impresa chimica, dunque, la “fonte cinese di CDCA sembrerebbe oggi essere in grado di rispettare gli standard di purificazione richiesti in Europa e di raggiungere recentemente gli elevati standard di qualità che PCA ha sempre rispettato” (v. doc. 120.1).

⁸⁷ V. DANZIGER, HOFMANN, SCHOENFIELD, THISTLE, *Dissolution of cholesterol gallstones by chenodeoxycholic acid*, in *N. Engl. J. Med.*, 1972, no. 286, pp. 1-8; CAREY, *Editorial: Cheno and urso: what the goose and the bear have in common*, in *N. Engl. J. Med.*, 1975, no. 293 (24), pp. 1255-7.

⁸⁸ Cfr. https://www.farmaterverantwoording.nl/wp-content/uploads/2021/04/2018.09.07-Handhavingsverzoek-CDCA_English-unofficial-translation.pdf. Nella letteratura medica v. *ex multis* RUPPIN, DOWLING, *Is recurrence inevitable after gallstone dissolution by bile acid treatment?*, in *Lancet*, 1982, n. I, pp. 181 *et seq.*; PODDA, ZUIN, BATTEZZATI, GHEZZI, FAZIO, DIOGUARDI, *Efficacy and safety of a combination of chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid for gallstones dissolution: a comparison with ursodeoxycholic acid alone*, in *Gastroenterology*, 1989, n. 96, pp. 222 *et seq.*

⁸⁹ V., *ex multis*, BERGINER, SALEN, SHEFER, *Long-Term Treatment of Cerebrotendinous Xanthomatosis with Chenodeoxycholic Acid*, in *N. Engl. J. Med.*, 1984, no. 311, pp. 1649-1652. Addirittura nel EMA/650359/2016 *Assessment report. Chenodeoxycholic acid Sigma Tau* del 15 settembre 2016, p. 33, si afferma che esistono almeno 70 studi scientifici che testimoniano la somministrazione per via orale del CDCA su almeno 200 pazienti già dal 1975.

di produrre in quantità sufficiente l'acido chenodesossicolico a causa di mutazioni del gene CYP27A1, che provocano una mancanza dell'enzima epatico sterolo 27-idrossilasi. Il difetto enzimatico provoca l'accumulo di colestano e colesterolo in molti tessuti, tra cui i tendini e il sistema nervoso centrale, generando i c.d. xantomi tendinei e/o cerebrali, i quali provocano disfunzioni neurologiche, cognitive e sistemiche⁹⁰. Si tratta pertanto di una gravissima patologia ad andamento progressivo, impeditiva del normale sviluppo della persona, che generalmente conduce alla perdita di autonomia e a morte precoce. Essa colpisce una porzione molto ridotta della popolazione in Europa (i pazienti diagnosticati in Europa ammontano a 250⁹¹), ed è perciò una malattia ultra-rara. I Paesi nei quali essa è più diffusa sono l'Italia, l'Olanda, il Belgio, la Spagna, la Francia, il Regno Unito e, in misura minore, la Germania. Il numero dei pazienti ai quali è stata diagnosticata la CTX non è noto in maniera precisa poiché vi sono diverse fonti contrastanti al riguardo. Dalle informazioni acquisite e dalle evidenze ispettive emerge che i pazienti presenti in Italia sono circa 45 (41 nel 2020)⁹², in Spagna 50⁹³, in Olanda circa 60⁹⁴ e nel Regno Unito circa 24⁹⁵. Si tratta, dunque, di un mercato di dimensione molto ridotta⁹⁶.

64. Dalla scoperta di tale nuovo utilizzo terapeutico, i farmaci a base di CDCA sono stati usati per la cura della CTX e, fino all'introduzione del farmaco orfano di Leadiant, sono stati prescritti *off label*.

65. Risulta che Sigma Tau nel settembre 2014 aveva commissionato delle ricerche di mercato, le quali evidenziavano che il CDCA, dal punto di vista dei *pattern* di prescrizione medica, era già da tempo lo "*standard of care*" per la CTX nella maggior parte degli Stati membri dell'Unione Europea (Francia, Regno Unito, Italia, Germania, Spagna, Svezia, Paesi Bassi e Austria)⁹⁷.

66. Uno dei massimi esperti al mondo in tema di CTX, definito "*world key*

⁹⁰ V. doc. 133.

⁹¹ Cfr. doc. 187.

⁹² V. doc. 122.

⁹³ V. doc. 138.4.1.

⁹⁴ Cfr. la segnalazione del *Dutch Pharmaceutical Accountability Foundation*, cit. V. anche <https://www.biocentury.com/bc-week-review/company-news/deals/2009-02-09/sigma-tau-spa-solvay-deal>. V. anche doc. 122.

⁹⁵ V. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE), *Clinical evidence review of chenodeoxycholic acid for treating cerebrotendinous xanthomatosis*, 2018, p. 11.

⁹⁶ V. doc. 22.7.17 ("I don't see any new drug arising in the treatment of CTX and I think that it will be very difficult to see somebody investing resources in this sector in the coming years.....it's a too small pathology... it's an orphan who nobody wants to adopt!").

⁹⁷ V. doc. 22.7.17.

*opinion leader” dalla medesima Sigma Tau⁹⁸ - un medico specialista dell’AOU Senese che, con la sua *équipe*, ha svolto uno studio retrospettivo per Sigma Tau di supporto alla richiesta di AIC per il farmaco orfano (su cui v. meglio parr. 145-147 *infra*) - nell’ambito della procedura di approvazione dell’accordo quadro avente ad oggetto lo svolgimento di detto studio, al Comitato Etico della Regione Toscana, nell’ottobre 2014, ha dichiarato che “[...] il suo utilizzo [del CDCA. N.d.r.] nella terapia della xantomatosi cerebrotendinea (malattia rara) è consolidato e scientificamente riconosciuto da molti anni. La prescrizione del farmaco in esame è parte della normale pratica clinica”⁹⁹.*

67. Tale valutazione è confermata anche da documenti relativi ad anni successivi. Da ulteriori ricerche di mercato commissionate tra la fine del 2015 e i primi mesi del 2016, infatti, è emerso che per i medici specialisti intervistati il CDCA era la terapia prescelta nella maggioranza dei casi (15 su 16 medici) in Francia, in Spagna, in Germania, in Italia, nei Paesi Bassi, in Belgio e nel Regno Unito¹⁰⁰. Documenti del 2016 evidenziano altresì che un altro esperto della patologia rinomato in Europa, che ha svolto un secondo studio retrospettivo per Sigma Tau di supporto alla richiesta di AIC per il farmaco orfano (su cui v. meglio par. 149 *infra*), riteneva che il CDCA fosse una terapia “*worldwide accepted (literature), applied (treating physicians), and effective (open-label, single arm study)*”¹⁰¹.

68. La stessa letteratura scientifica collazionata dalla medesima impresa e presentata a supporto della propria richiesta di designazione orfana e di AIC per il CDCA come trattamento della CTX indica che il principio attivo sia il

⁹⁸ V. docc. 95 e 138.4.7.

⁹⁹ V. doc. 6.4.

¹⁰⁰ V. doc. 78.105, all. “Market Research_clinican-FINAL” (“*All respondents in all countries, except for one respondent in the UK, stated they use CDCA to treat CTX*”; “*Xenbilox is the only CDCA treatment right now. And the key opinion leader on biliary acid diseases, Professor Peter Clayton in the UK, thinks it’s the best option*”; “*We have demonstrated that CDCA improves not only biochemical, but also clinical and instrumental parameters in our patients, and also other colleagues have proven it, but in these years I have published many data on CDCA treatment, and we for example, have shown that CDCA intake improves conduction of myelinated fibers of both central and nervous system, and peripheral nervous system. Also it increases mineral density -it stabilises the brain magnetic resonance imaging patterns, and in our experience we have never had side effects, neither in children nor adults with this drug*”; “*CDCA is the standard of care, and the neurological symptoms are the most difficult to live with, so we chose to use the product that offers the best results at the neurological level, to prevent neurological issues*”; “*Due to the biochemical pathway, there is really only one effective treatment, that is with chenodeoxycholic acid*”).

¹⁰¹ V. doc. 78.417, del marzo 2016. V. anche doc. 78.17, all. “ST-CDCA_Slidesmeeting 12092016.pptx” del settembre 2016, dal quale si evince che in Francia il CDCA era considerato la terapia prescelta per il trattamento della CTX all’epoca.

“*treatment of choice*”¹⁰² e che la sua efficacia nella cura della malattia rara sia stata riscontrata specificamente con la somministrazione ai pazienti di 250 mg di CDCA per tre volte al giorno¹⁰³.

69. Anche alcune recenti fonti istituzionali qualificate indicano che, nonostante l’assenza di studi clinici prospettici, il “*first-line treatment*” per la CTX è il CDCA¹⁰⁴. Ciò vale in particolar modo in Italia, dove tale principio attivo è da sempre stato il farmaco di elezione per la cura della malattia rara perché, ove assunto regolarmente nella dose più sopra indicata, esso determina il rallentamento della evoluzione spontanea della malattia nella maggior parte dei pazienti, stabilizzando le manifestazioni neurologiche e psichiatriche e rallentando l’aumento di dimensione degli xantomati tendinei¹⁰⁵.

70. Infine, il citato medico specialista dell’AOU Senese, in audizione, ha dichiarato che, sulla base della propria esperienza quarantennale, il CDCA è “*da privilegiare nel trattamento della patologia rara in esame*” e che “*esiste un chiaro consensus nella comunità medico-scientifica a livello internazionale sul fatto che il CDCA sia la terapia d’elezione per la CTX*”¹⁰⁶.

71. Il medico ha altresì dichiarato che allo stato attuale non esiste, neanche in fase sperimentale, una terapia diversa dal CDCA. Le uniche linee di ricerca al momento esistenti – che puntano al futuro sviluppo di una terapia genica - si trovano ad uno stadio embrionale. Inoltre, data la scarsità di finanziamenti, la ricerca su questa terapia prosegue molto lentamente e anche laddove essa dovesse rivelarsi efficace, non verrebbe introdotta sul mercato prima di dieci anni da adesso¹⁰⁷.

III.3.1 I farmaci a base di CDCA

72. Dalle informazioni acquisite agli atti è emerso che, sin dagli anni ’70, farmaci a base di CDCA fossero venduti in alcuni Paesi europei con diversi nomi commerciali (*Quenobilan*® e *Quenocol*® in Spagna, *Chenodex*® in

¹⁰² V. docc. 22.7.8, all., 22.5.17 (“*CDCA is unanimously recognized as the therapy of choice for CTX*”), 78.30, all. “Annex 1 – Overview of product development”, 78.385.

¹⁰³ V. docc. 78.237, 78.385.

¹⁰⁴ Cfr. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=605&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=909&Ziekte\(n\)/ziektegroep=CTX&title=CTX&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=605&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=909&Ziekte(n)/ziektegroep=CTX&title=CTX&search=Disease_Search_Simple) e NICE, *Clinical evidence review of cholic acid for treating inborn errors of primary bile acid synthesis*, cit., p. 12.

¹⁰⁵ V. doc. 133. Cfr. anche <https://malattierare.toscana.it/percorso/scheda/xantomatosi-cerebrotendinea>.

¹⁰⁶ V. doc. 133.

¹⁰⁷ V. doc. 133.

Francia, *Xebyl*® in Portogallo, *Chenofalk*® in Olanda, in Belgio e in Germania¹⁰⁸). In Italia erano presenti i seguenti quattro prodotti a base di CDCA: *Chenossil*®, *Chenofalk*®, *Fluibil*® e *Chenocol*®¹⁰⁹. Il *Quenobilan*®, il *Quenocol*® e il *Chenofalk*® erano prodotti con l'utilizzo della materia prima fornita da PCA e da ICE¹¹⁰. Tra i vari prodotti menzionati, in particolare il *Chenofalk*® veniva somministrato *off label* dai medici italiani per curare i pazienti affetti da CTX.

73. Il *Chenofalk*® è diventato indisponibile nel mercato italiano già dal 1996 e anche gli altri farmaci a base di acido chenodesossicolico allora presenti sul mercato domestico sono risultati con il tempo sempre meno reperibili e poi definitivamente non più commercializzati tra la fine degli anni '90 e l'inizio degli anni 2000¹¹¹.

74. A fronte della difficoltà di approvvigionamento dei farmaci a base di CDCA, già nella seconda metà degli anni '90, su richiesta dei medici specialisti dell'AOU Senese che avevano in cura diversi pazienti affetti da CTX¹¹², la stessa ha deciso di garantire la continuità terapeutica a tali pazienti producendo il farmaco in forma galenica¹¹³.

75. La produzione galenica del CDCA è iniziata nel 1997. Da allora la Farmacia ha sempre acquistato il principio attivo da ICE per il tramite di un intermediario¹¹⁴ e con tale produzione ha rifornito anche le farmacie di altri/e ospedali/ASL italiani/e¹¹⁵.

76. Il costo della materia prima era pari a 0,083 euro per capsula, al quale si aggiungevano gli onorari professionali applicati secondo le tariffe allora vigenti, con un costo complessivo di produzione pari a 0,67 euro per capsula. Il prezzo per 100 capsule da 250 mg era così pari a 67 euro, che conduceva ad un prezzo annuale della terapia per singolo paziente pari a 733,65 euro¹¹⁶.

77. Tuttavia, ICE nel 2005 ha comunicato alla Farmacia che non intendeva

¹⁰⁸ Il *Chenofalk* era stato approvato in Germania per la prima nel 1976 e l'impresa titolare dell'AIC era Dr. Falk GmbH. V. doc. 96.75.

¹⁰⁹ V. docc. 3 e 8.1.

¹¹⁰ V. docc. 138.1 e 138.2.

¹¹¹ V. docc. 3.3 e 6.13. La scarsità del principio attivo è stata documentata anche nella letteratura scientifica. V. A. FEDERICO, M.T. DOTTI, *Cerebrotendinous xanthomatosis*, in *Neurology*, 2001, 57(9), p. 1743; P. SAMENUK, B.M. KOFFMAN, *Chenodeoxycholic treatment of cerebrotendinous xanthomatosis*, 2001, 56(5), p. 695.

¹¹² V. doc. 133.

¹¹³ V. doc. 6.13.

¹¹⁴ Cfr. doc. 25.1 e docc. 25.3.17-25.3.31 e 120.1.

¹¹⁵ V. doc. 6, 6.13, 10 e 120.1. Trattasi, ad esempio, dei presidi Ospedale Infantile R. Margherita e Ostetrico Ginecologico S. Anna di Torino.

¹¹⁶ V. docc. 6 e 22.7.17. Cfr. doc. 10, all. 1.

più produrre il principio attivo in questione. Nel 2007 la Farmacia ha quindi acquistato da PCA gli ultimi 75 kg di *stock* del principio attivo, che è stato utilizzato per la produzione galenica fino al novembre 2015, momento nel quale le scorte di materia prima sono finite¹¹⁷.

78. Negli altri mercati nazionali dell'Unione Europea ai pazienti affetti da CTX i medici hanno continuato a somministrare (*off label*) i summenzionati farmaci a base di CDCA, quantomeno fino a quando questi sono risultati reperibili: dalle informazioni acquisite emerge, in particolare, che il *Chenofalk*® è diventato indisponibile sul mercato belga a partire dal 2005 e da quel momento il farmaco è stato importato dalla Germania dove questo era commercializzato fin dalla metà degli anni '70¹¹⁸, dapprima con il medesimo nome commerciale¹¹⁹ e poi con il nome commerciale di *Xenbilox*®; in Olanda il farmaco è stato commercializzato con il nome di *Chenofalk*® fino alla fine del 2009 (dalla metà del 2008 su importazione dalla Germania) e poi di *Xenbilox*® (cfr. parr. 97 e 106 *infra*)¹²⁰. Parimenti, il *Quenobilan*® e il *Quenocol*® sono definitivamente usciti dal mercato spagnolo tra la seconda metà del 2008 e l'inizio del 2009 e da allora è stato importato lo *Xenbilox*® dalla Germania¹²¹. Il *Chenodex*® non è stato più venduto sul mercato francese già dal 1999 e la relativa AIC è stata ritirata all'inizio del 2005. Al suo posto nel mercato francese era presente lo *Xenbilox*®¹²². Lo *Xebyl*® non è stato più commercializzato nel mercato portoghese dal 2011¹²³.

79. La documentazione acquisita agli atti indica, pertanto, che a partire dal 2011 (e dall'inizio del 2016 per ciò che riguarda l'Italia) e fino all'introduzione sul mercato del farmaco orfano di Leadiant, l'unico farmaco a base di CDCA effettivamente disponibile in Europa era lo *Xenbilox*® di proprietà di Sigma Tau¹²⁴.

80. Parimenti, a partire da giugno 2017 ai pazienti che assumevano lo *Xenbilox*® è stato somministrato l'*Acido Chenodeossicolico Leadiant*, l'unico prodotto a base di CDCA, registrato per la cura della CTX, attualmente

¹¹⁷ V. doc. 6.9.

¹¹⁸ V. docc. 96.75 e 96.165.

¹¹⁹ V. *Réponse de la ministre des Affaires sociales et de la Santé publique du 14 décembre 2015, à la question n. 554 de monsieur le député Olivier Chaster du novembre 2015*, p. 054, disponibile su <https://www.dekamer.be/QRVA/pdf/54/54K0054.pdf>. Cfr. anche <https://genesmiddelenbank.fgg-afmps.be/#/query/human/>.

¹²⁰ V. docc. 8 e 138.4.1.

¹²¹ V. docc. 138.1 e 138.2.

¹²² V. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-07/orphacol_ct13339.pdf.

¹²³ V. <https://app.infarmed.pt/sgrt/detalherstock.aspx?id=2503>.

¹²⁴ V. doc. 8.

disponibile sul mercato domestico¹²⁵, così come sugli altri mercati nazionali dell'Unione Europea¹²⁶.

81. Il richiamato medico specialista dell'AOU Senese in audizione ha dichiarato che, nella sua opinione, sul piano terapeutico non vi è alcuna differenza tra le preparazioni magistrali a base di CDCA della Farmacia, lo *Xenbilox*® e l'*Acido Chenodesossicolico Leadiant*® (di seguito, anche "*CDCA Leadiant*®"), che egli ha somministrato nel corso del tempo ai propri pazienti¹²⁷.

III.4 Altri farmaci utilizzati per la cura della CTX

82. Ancorché i farmaci a base di CDCA costituiscano la terapia prevalentemente scelta dai medici per la cura della CTX, dalla documentazione ispettiva emerge che ci sono anche altre terapie che sono state talvolta utilizzate dai medici per il trattamento di tale malattia: l'acido colico, l'acido ursodesossicolico e le statine (in particolare, la simvastatina, la lovastatina e la pravastatina).

83. L'acido ursodesossicolico e le statine sono state, tuttavia, oggetto di una pratica clinica estremamente limitata che ha rivelato sin da subito la produzione di effetti scarsamente apprezzabili nella correzione delle alterazioni metaboliche associate alla CTX e che ha dunque condotto i medici specialisti, specie in Italia¹²⁸, a non ritenerle efficaci sulla malattia rara e quindi sostituibili al CDCA¹²⁹.

84. Per quanto riguarda l'acido colico, le già citate ricerche di mercato, commissionate da Sigma Tau nel settembre 2014, davano evidenza del fatto che tale principio fosse solo in alcuni sporadici casi utilizzato come terapia per la cura della malattia rara¹³⁰ e che, secondo la maggior parte degli studi clinici

¹²⁵ V. doc. 3.

¹²⁶ V. docc. 78.249 (dove in una presentazione del novembre 2015 si parla esplicitamente di "*switch*" e di "*plan of transitioning*" dallo *Xenbilox*® al *CDCA Leadiant*®), 78.12, 78.225 ("*Move all patients currently on compounding and Xenbilox to CDCA Leadiant*").

¹²⁷ V. doc. 133.

¹²⁸ V. <https://malattiarare.toscana.it/percorso/scheda/xantomatosi-cerebrotendinea>.

¹²⁹ V. docc. 22.7.17, 78.59, all. "CDCA Launch Plan", 78.348, 78.369 e 96.23. Per quanto riguarda specificamente gli acidi biliari, alcuni documenti ispettivi indicano una precisa gerarchia basata sull'efficacia nel trattamento della malattia rara: nell'ambito di tale classificazione l'acido ursodesossicolico è all'ultimo posto, preceduto dall'acido colico e dal CDCA, che occupa il primo posto. V. docc. 96.5, 96.12, 96.17, 96.23 e 96.189.

¹³⁰ V. doc. 22.7.17 ("*used infrequently and most consensus is [that] it is inferior to CDCA*"; "*Little or no use now*"). In Francia, nel Regno Unito e in Spagna tale principio attivo era stato utilizzato, seppur in misura minima. In particolare, l'acido colico veniva visto da alcuni medici francesi come una potenziale alternativa al CDCA, ma, nella consapevolezza della minore efficacia, essi ritenevano preferibile non sostituire il CDCA

e dei medici specialisti, nei pazienti non-*naïve* il CDCA non avrebbe dovuto essere sostituito con l'acido colico per la cura della CTX¹³¹.

85. Una spiegazione di ciò, secondo tali ricerche, risiedeva nel fatto che in diversi Stati membri dell'Unione Europea l'acido colico era considerato dai medici meno efficace del CDCA nella cura della CTX¹³². Ciò valeva, e vale tuttora, per l'Italia dove i massimi esperti presenti sul territorio nazionale mostravano un forte scetticismo circa l'uso dell'acido colico per il trattamento della malattia rara¹³³, eventualmente utilizzabile nei pazienti pediatrici¹³⁴, e i soggetti intervistati (ivi definiti come "*payer*") ritenevano che un aumento del prezzo del farmaco a base di CDCA non avrebbe condotto alla sostituzione di tale principio attivo con l'acido colico, proprio per la minore efficacia di tale principio attivo sulla CTX¹³⁵.

86. Neanche l'autorizzazione del *Kolbam*®, a base di acido colico, da parte della Commissione europea come farmaco *on label* per la cura della CTX nel 2014¹³⁶ e la sua introduzione nel mercato francese, che in linea di principio avrebbe potuto costituire un fattore in grado di ribaltare tale gerarchia terapeutica¹³⁷, hanno modificato in maniera apprezzabile le scelte dei medici. La documentazione acquisita indica, infatti, che anche prima dell'ottenimento di questi titoli amministrativi il CDCA, pur essendo un medicinale *off label*, continuava a rimanere, anche in Francia, la terapia d'elezione per il

con l'acido colico ("*Should not be used in CTX if the patient can receive CDCA*") e prescrivere quest'ultimo solo in caso di tossicità epatica riscontrata nel paziente a seguito della somministrazione del CDCA ("*2 of 3 doctors prefer not to use it, 1 suggested could be used where liver problems*"). Ciò significa che, come i consulenti medesimi affermavano, anche in Francia "*[i]t is now well accepted in the physician community that CDCA is the SoC [Standard of Care. N.d.r.]*".

¹³¹ V. doc. 22.7.17 ("*many physicians thought it would be damaging to patients to replace CDCA with CA!*").

¹³² V. doc. 22.7.17: "*[...] considered less effective in CTX than CDCA and is not supported by very strong data in CTX. NOT interchangeable*" (Francia); "*I would not consider both (CDCA and CA) as equal. I have not experience with cholic acid but I know some studies comparing both and they do not consider them equal. Cholic acid has not demonstrated to be effective in these studies*" (Spagna).

¹³³ V. doc. 22.7.17: "*We don't believe in the effectiveness of Cholic acid (in CTX) and it's not true that it has a better safety profile. [...] We don't believe in the specificity of the cholic acid, the scientific literature doesn't confirm it and at the mean time we don't believe in the asserted safety of this molecule [...] I know that the expectations about the use of cholic acid in the treatment of CTX have been disappointing*". Cfr. <https://malattierare.toscana.it/percorso/scheda/xantomatosi-cerebrotendinea>.

¹³⁴ V. doc. 96.23.

¹³⁵ V. doc. 22.7.17: "*[...] the cholic acid doesn't have any scientific credibility in the cure of CTX and also the declared greater safety is considered as a "bluff" not adequately supported by clinical evidences*".

¹³⁶ La specialità medicinale *Kolbam*®, di proprietà di Retrophin Inc., classificata come farmaco orfano il 29 ottobre 2009, dopo un lungo contenzioso, il 24 novembre 2015 (l'AIC era stata inizialmente rilasciata il 4 aprile 2014) è stata autorizzata dalla Commissione Europea per tre indicazioni terapeutiche: oltre a due difetti congeniti della sintesi degli acidi biliari primari, anche il trattamento della CTX.

¹³⁷ V. doc. 22.7.17.

trattamento della CTX¹³⁸.

87. L'ottenimento della designazione orfana e dell'AIC (v. parr. 152-154 *infra*) ha decretato definitivamente la superiorità terapeutica del CDCA anche sul piano regolatorio, e ridotto la concorrenza dell'acido colico ad una questione marginale, come l'impresa medesima aveva preconizzato già nel novembre 2016 (“*[m]arginal competition by Cholic Acid in Europe*”)¹³⁹ e come altri documenti più recenti, risalenti al 2019, confermano¹⁴⁰.

88. Da ultimo, il medico specialista dell'AOU Senese sentito in audizione (cfr. par. 70 *supra*), al riguardo ha affermato che il “*livello di acido colico nella bile abbia un ruolo nello sviluppo della patologia rara inferiore rispetto a quello del CDCA. [...] vi sono due sole pubblicazioni che descrivono i risultati della somministrazione dell'acido colico sui pazienti affetti dalla patologia rara [...]. Sulla base di questi due studi si può affermare che l'acido colico abbia una certa efficacia sulla malattia, ma questa rimane molto meno documentata rispetto all'efficacia del CDCA*”¹⁴¹.

89. Per ciò che riguarda la presenza e/o l'utilizzo di farmaci a base di acido colico nel mercato italiano, si osserva che il *Kolbam*®, seppur disponibile su alcuni mercati nazionali dell'Unione europea, non è, tuttavia, mai stato autorizzato in Italia¹⁴². Peraltro, allo stato attuale il farmaco non è più commercializzato in nessuno Stato Membro, dato che la relativa AIC è stata revocata dalla Commissione europea il 13 luglio 2020 su richiesta dell'impresa produttrice¹⁴³.

90. Esiste, inoltre, un altro farmaco a base di acido colico, l'*Orphacol*®, autorizzato nel 2013 per il trattamento di difetti congeniti della sintesi degli acidi biliari primari diversi da quelli che causano la CTX¹⁴⁴. L'*Orphacol*® è

¹³⁸ V. doc. 78.343 che evidenzia che nel 2015 i neurologi francesi cercavano di convincere le autorità nazionali competenti che sarebbe stato meglio continuare a prescrivere il CDCA ai pazienti affetti da CTX, e non ridirigerli verso l'acido colico. V. doc. 78.105. all. “Market Research_clinician-FINAL” dal quale emerge che il medico francese intervistato nel corso di una ricerca di mercato commissionata da Sigma Tau tra la fine del 2015 e l'inizio del 2016 ha affermato: “... *wants to use CDCA instead [and] so was happy to hear that Kolbam's MA had been annulled...*”.

¹³⁹ V. doc. 78.236.

¹⁴⁰ V. docc. 22.5.17 e 78.165.

¹⁴¹ V. doc. 133.

¹⁴² V. doc 3.

¹⁴³ Cfr. https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-kolbam-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf.

¹⁴⁴ Il farmaco è stato classificato come orfano il 18 dicembre 2002. Dopo un altrettanto lungo contenzioso, la Commissione europea ha rilasciato l'AIC per il farmaco con decisione del 12 settembre 2013. Sulla diversa indicazione terapeutica per la quale l'*Orphacol* è stato autorizzato v. anche il doc. 3.2.

registrato ed è commercializzato in Italia¹⁴⁵, ma dalle informazioni acquisite non emerge alcun elemento che faccia ritenere che nel mercato nazionale sia invalsa la prassi dell'uso *off label* di tale farmaco per la cura della malattia rara oggetto del presente provvedimento, in quanto, anche da ciò che ha dichiarato il medico specialista dell'AOU Senese in audizione, risulta che il CDCA sia l'unica terapia mai utilizzata in Italia per la cura della CTX¹⁴⁶. D'altronde l'uso *off label* dell'acido colico dopo la registrazione del farmaco orfano è stato ritenuto improbabile dalla medesima impresa¹⁴⁷.

III.5 I fatti oggetto di accertamento

III.5.1 L'ideazione del progetto di registrazione di un farmaco orfano per la cura della CTX (anni 2007-2014)

91. Sigma Tau ha iniziato ad intraprendere il progetto di registrazione del CDCA come farmaco orfano per la cura della CTX nel 2006 negli Stati Uniti¹⁴⁸. In quell'anno la filiale statunitense del gruppo *ex* Sigma Tau ha infatti richiesto la designazione orfana del CDCA, ottenendola a febbraio 2007¹⁴⁹.

92. Subito dopo, e in particolare nell'aprile 2007, Sigma Tau ha iniziato a valutare, per il tramite di una società di consulenza, la possibilità di registrare il CDCA come farmaco orfano per la cura della CTX anche in Europa e già all'epoca prefigurava di vendere il futuro medicinale orfano ad un prezzo più alto di quello al quale era all'epoca venduto un farmaco a base di CDCA, registrato per la cura dei calcoli biliari ma somministrato *off label* per la cura della CTX, che l'impresa si apprestava ad acquisire. Per raggiungere tale scopo l'impresa aveva in animo di aumentare gradualmente il prezzo di tale prodotto ("*step price increase*"¹⁵⁰).

93. L'impresa ha individuato il *Chenofalk*®, di proprietà dell'impresa

¹⁴⁵ L'*Orphacol*® è autorizzato alla vendita in Italia dal 20 gennaio 2017 ed è classificato come medicinale di fascia H.

¹⁴⁶ V. doc. 133.

¹⁴⁷ V. doc. 78.104 dove la stessa Leadiant afferma che "*it will be likely that once registered, an off-label use will be more difficult*".

¹⁴⁸ V. docc. 22.7.156, all. "CTX FDA meeting 08-31-2007, all. "CTX February 2008", 28.2.3 e 28.2.4.

¹⁴⁹ V. docc. 22.7.156, all. "CTX FDA meeting 08-31-2007, 78.31, all. "ODD Sigma Tau Section A to E. 10Sep2014_Final".

¹⁵⁰ V. doc. 96.213 e 22.7.3 all. "121 06 Report Draft 250307" ("*step price increase should be possible. Step price increase could be achieved by 'withdrawal and reintroduction' or simple price increase on current pack (to evaluate best option requires further analysis). Precedent in Germany for novelty being recognised of old product in new indication. Clear rationale and KOL [Key Opinion Leader. N.d.r.] support will be needed to facilitate reimbursement of CDC after a step price increase*").

farmaceutica Dr. Falk Pharma GmbH¹⁵¹, quale farmaco da acquisire proprio con il fine di ottenere la disponibilità del *dossier* e i diritti amministrativi relativi al CDCA per richiedere la registrazione del farmaco per la cura della CTX¹⁵².

94. Nel maggio 2007 l'impresa ha contattato l'EMA per illustrare e preparare la propria di richiesta della designazione orfana. Tuttavia, a seguito delle interlocuzioni con l'Agenzia, essa si è resa conto di non essere in grado di dare tutte le informazioni di carattere clinico richieste dall'Ente, e ha perciò temporaneamente messo da parte il progetto di registrazione¹⁵³.

95. Cionondimeno l'impresa ha deciso di portare avanti quantomeno la parte iniziale del progetto e il 19 giugno 2008 Sigma Tau Pharmaceuticals Inc. ha acquistato da Dr. Falk Pharma GmbH l'intero *dossier* relativo al *Chenofalk*®, inclusivo dell'AIC del farmaco valida per il mercato tedesco¹⁵⁴, subentrando nell'attività di distribuzione del prodotto¹⁵⁵.

96. In seguito all'acquisto dei diritti di distribuzione del *Chenofalk*®, al fine di garantirsi una fonte sicura di materia prima per la futura produzione del farmaco, Sigma Tau Pharmaceuticals Inc. e PCA, dopo i primi contatti avvenuti tra la seconda metà del 2007 e la prima metà del 2008¹⁵⁶, hanno stipulato un accordo di fornitura in esclusiva il 24 giugno 2008¹⁵⁷.

97. L'AIC del *Chenofalk*® valida nel mercato tedesco è stata poi attribuita a Sigma Tau Arzneimittel GmbH il 14 ottobre 2008¹⁵⁸. Da quel momento in poi la filiale tedesca ha distribuito il farmaco in Germania al prezzo *ex factory* di 37,75 euro (IVA esclusa) e al prezzo al pubblico di 58,69 euro (IVA inclusa) per una confezione da 100 capsule da 250 mg¹⁵⁹. Dalla Germania il medicinale veniva altresì esportato in diversi Stati membri, tra i quali i Paesi Bassi¹⁶⁰, la

¹⁵¹ V. docc. 96.223, 96.213, 22.7.3, all. "121 06 Report Draft 250307", 22.7.156, all. "CTX Decision Analysis v3", "CTX FDA meeting 08-31-2007" e "CTX February 2008", 28.2.3 e 28.2.4.

¹⁵² V. doc. 96.54.

¹⁵³ V. docc. 138.4.1 e 138.4.6.

¹⁵⁴ Il *dossier* comprendeva tutti i diritti relativi al *Chenofalk*, ivi inclusa l'AIC per la Germania, il *know-how*, la tecnologia, i dati di produzione, i *dossier* di registrazione, i dati clinici e preclinici e qualsiasi segreto industriale relativi alla produzione, sviluppo, registrazione, commercializzazione e sfruttamento del farmaco. L'AIC per il mercato tedesco è stata rilasciata dal *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte* (BfArM) a Dr. Falk Pharma GmbH in data 13 settembre 1999. V. docc. 28.2.19 e 127. Cfr. https://www.pharmaceutical-business-review.com/news/16498sigmatau_acquires_chenofalk_from_dr_falk_p/.

¹⁵⁵ V. doc. 78.300.

¹⁵⁶ V. docc. 28.2.3, 28.2.4-11, 28.2.13-16, 28.2.28-28.2.30.

¹⁵⁷ V. docc. 28.2.27 (che reca il testo dell'accordo) e 28.2.25.

¹⁵⁸ V. docc. 78.300, 96.165 e 127.

¹⁵⁹ V. doc. 96.75.

¹⁶⁰ V. doc. 96.75.

Francia e il Belgio¹⁶¹.

98. Vari documenti risalenti ad un periodo compreso tra la metà del 2008 e la metà del 2009 confermano che Sigma Tau intendeva perseguire la propria strategia commerciale attraverso un aumento graduale del prezzo del prodotto venduto in Germania¹⁶², da applicare anche prima della registrazione del farmaco orfano, in modo tale da preparare, non solo il mercato tedesco, ma anche gli altri mercati europei al più alto prezzo del farmaco orfano¹⁶³.

99. In particolare, l'impresa era consapevole del fatto che solo se fosse stata monopolista nella vendita di farmaci a base di CDCA in tutta Europa¹⁶⁴ avrebbe potuto praticare un "premium price" già per il farmaco venduto *off label* per la cura della CTX nelle more dell'ottenimento della designazione orfana¹⁶⁵. Alcune società di consulenza, nella prima metà del 2007 e poi agli inizi del 2008, avevano perciò suggerito all'impresa di verificare come impedire ad altri soggetti di produrre farmaci a base di CDCA¹⁶⁶. Sigma Tau

¹⁶¹ V. doc. 96.99.

¹⁶² V. docc. 22.7.3, all. "006060_2 Report", 96.165, 96.99 e 96.75, che riprendono esattamente la formulazione già utilizzata dalla società di consulenza nel 2007: "[...] *step price increase should be possible*" (cfr. doc. 96.213 e doc. 22.7.3, all. "121 06 Report Draft 250307").

¹⁶³ V. doc. 22.7.3, all. "006060_2 Report": "[...] *therefore getting an increase in the German price is necessary (or removing this product as a price benchmark) if a higher level of price is the ambition for Chenorm [nome commerciale che l'impresa inizialmente intendeva dare al farmaco orfano. N.d.r.] across Europe. [...] Options are a step price increase or product withdrawal, if the German price is not to limit the price achievable for Chenorm elsewhere*" e 22.7.3 all. "121 06 Report Draft 250307" ("*Price should ideally be at level desired post-approval. Desired step price increase can happen pre-or post CTX MA approval*").

¹⁶⁴ V. doc. 96.99 nel quale si afferma: "Acquisition of competing MAs:

Estedi (Quenobilan) - Spain

Zambon (Quenocol) - Spain

Basi (Xebyl) - Portugal

[...] *Acquisitions would give us market exclusivity in the EU (based on current regulatory and sales data)*".

¹⁶⁵ V. doc. 96.99 ("*Sell product on a named patient basis as an unlicensed medicine at premium price [...] CDCA currently worth \$160,000 in Germany (based on approximately 3,000 units sold per year) If product can be sold as a premium priced unlicensed medicine in Germany, market could be worth between \$3-4 million*").

¹⁶⁶ V. doc. 96.213, 22.7.3, all. "121 06 Report Draft 250307" ("*Current and future suppliers/manufacturers of CDC*

Ease of manufacture?

Can pharmacists compound it?

Can ST stop others from making it?

Can ST stop others from supplying it to pharmacists?

Can ST prevent rival suppliers' CDC from being used in CTX?

*If so, for how long and in which territories?"); doc. 22.7.3, all. "006060_2 Report" ("*Check availability of other supplies of CDC**

e.g. Estedi and Zambon product in Iberia

Other products/brands/generics?

Other countries?

Scale of operation, commercial/regulatory status?

Prices levels? Are they official, published prices?

Interchangeability with Chenorm for use in CDX?

Main current uses?").

ha dunque identificato alcune “AIC concorrenti”¹⁶⁷, ovvero quelle degli unici medicinali a base di CDCA diversi dal *Chenofalk*® di Sigma Tau ancora esistenti nell’Unione Europea, *Quenobilan*®, *Quenocol*® in Spagna e *Xebyl*® in Portogallo (cfr. par. 78 *supra*), che essa pianificava di acquistare, nonché l’AIC del *Chenofalk*® valida per i Paesi Bassi di cui era titolare un’altra impresa e in relazione alla quale Sigma Tau si chiedeva “*come procedere*”¹⁶⁸.

100. Un documento agli atti mostra che, dopo la spontanea uscita dal mercato del *Quenobilan*®, del *Quenocol*®, la filiale tedesca del gruppo *ex* Sigma Tau ha acquistato la titolarità dell’AIC del *Chenofalk*® valida per i Paesi Bassi nel settembre 2009¹⁶⁹. Tuttavia, l’impresa non l’ha mai utilizzata, pur ritenendo strategico mantenerne la formale validità¹⁷⁰. La richiesta di revoca è stata infine presentata il 9 settembre 2015¹⁷¹.

101. L’impresa si aspettava un cospicuo aumento del fatturato generato dall’applicazione in tutta Europa di un prezzo che, grazie all’applicazione del prefigurato *premium price*, poteva estendersi da un minimo di 1.327 euro ad un massimo di 3.318 euro a confezione, con un costo annuale della terapia per singolo paziente che andava da 14.600 euro a 36.500 euro¹⁷².

102. Tali valutazioni di prezzo riflettevano le indicazioni espresse già nell’aprile 2007 dalla richiamata società di consulenza, la quale, sulla base di ricerche di mercato, indicava che la domanda era disposta ad accettare un corridoio di prezzo annuale per paziente tra i 10.000 e i 40.000 euro e, in particolare, riteneva, nell’ambito di questo corridoio, come “*ragionevole*” un prezzo annuale di 14.600 euro (e dunque un prezzo di 1.327 euro a confezione). La società di consulenza riteneva altresì che in alcuni mercati si sarebbe potuto ottenere anche il prezzo più alto prefigurato ma che questa eventualità avrebbe potuto non essere in linea con l’etica dell’impresa¹⁷³.

103. Al fine di giustificare l’applicazione di tale prezzo anche prima della registrazione del farmaco orfano, Sigma Tau (come suggerito dalla società di consulenza) intendeva fare leva sullo *status* di fatto del prodotto quale medicinale orfano (previa apposita campagna di sensibilizzazione presso tutti

¹⁶⁷ V. doc. 96.99 (“*competing Mas*”).

¹⁶⁸ V. doc. 96.99 (“*Valid MA in Netherlands (TRAMEDICO) - How to proceed?*”).

¹⁶⁹ V. doc. 78.300.

¹⁷⁰ V. doc. 22.7.17 (“*If the current licence is withdrawn in NL, off-label use for CTX would no longer be possible which would be disastrous. However when the CTX EMA approval is imminent, it may make sense to withdraw the old indication in NL as this may create an opportunity to rebrand the product (and price it differently and higher compared to the old product)*”).

¹⁷¹ V. doc. 96.151.

¹⁷² V. doc. 96.99.

¹⁷³ V. doc. 96.213.

gli *stakeholder* rilevanti) e procedere a vendite “personalizzate” del farmaco somministrato (inizialmente) *off label*¹⁷⁴. Essenziale, in ogni caso, risultava l’ottenimento della designazione orfana per il farmaco e l’AIC per la nuova indicazione e della connessa esclusiva decennale che avrebbe assicurato all’impresa una profittabilità attesa significativa.

104. Due dei citati documenti in particolare evidenziano la consapevolezza dell’impresa circa la complessità dell’attuazione di una strategia volta ad applicare il prefigurato *premium price* in Germania, dove il prezzo di rimborso del futuro farmaco orfano da somministrare per la cura della CTX (sia che questo fosse somministrato *off label* sia che questo fosse registrato per questa indicazione terapeutica) avrebbe potuto essere ancorato dalla regolazione farmaceutica al prezzo di rimborso allora vigente per il *Chenofalk*®¹⁷⁵.

105. Allo scopo di minimizzare questa circostanza l’impresa prefigurava due ipotesi: il semplice aumento del prezzo del *Chenofalk*® o il ritiro dello stesso dal mercato e la successiva reintroduzione ad un prezzo più alto¹⁷⁶.

106. Non avendo acquisito il marchio “Falk” insieme al *dossier* regolatorio, il 15 dicembre 2009 Sigma Tau ha modificato il nome commerciale del *Chenofalk*® in *Xenbilox*®¹⁷⁷ e dal febbraio 2010¹⁷⁸ ha aumentato il prezzo *ex-factory* del farmaco a 660 euro a confezione (il quale si è poi riverberato anche sulle vendite effettuate negli altri Stati membri dell’Unione Europea)¹⁷⁹. Tale operazione commerciale non è stata accolta con favore dalle competenti autorità tedesche, le quali non hanno tuttavia potuto impedirle¹⁸⁰.

III.5.2 L’aumento di prezzo dello *Xenbilox*® del 2014

107. La seconda parte del progetto, consistente nel lancio sul mercato del farmaco orfano a base di CDCA registrato per la cura della CTX ad un prezzo elevato, a lungo pianificato, ha effettivamente preso piede solo nel 2014 (per

¹⁷⁴ V. doc. 96.213 (“*CTX patients will be managed through named patient supplies up until CDC indication is licenced*”), docc. 96.75, 96.99 e 96.165, 22.7.3 (entrambi gli allegati).

¹⁷⁵ V. docc. 96.213 e 96.99.

¹⁷⁶ V. docc. 22.7.3, all. “006060_2 Report”, 96.99 e 96.165.

¹⁷⁷ V. doc. 127.

¹⁷⁸ V. doc. 127.

¹⁷⁹ V. docc. 96.141 e 96.143.

¹⁸⁰ V.doc. 22.7.17: “*Regarding price the history of CDCA, price activity may be very controversial. It was sold as Chenofalk by Dr Falk Pharma at € 58,69 for 100 capsules of 250 mg. Chenofalk went off the market and Xenbilox was introduced by Sigma Tau at € 861,14 for 100 capsules of 250 mg. Since it was a new product, no rebate was applicable. The system could not do anything against this price increase, but it was commented on negatively*”.

le ragioni che verranno espone *infra* parr. 145 e ss.)¹⁸¹.

108. Tra marzo e aprile 2014 l'impresa ha, dunque, iniziato a progettare come porre in essere un nuovo aumento del prezzo dello *Xenbilox*®, non solo per il mercato tedesco ma per tutta l'Europa¹⁸². Essa era consapevole del fatto che un aumento del prezzo *ex factory* del prodotto in Germania a 860 euro a confezione - prima ipotesi di aumento di prezzo rinvenuta nella documentazione acquisita - sarebbe stato vanificato dalla c.d. moratoria dei prezzi introdotta nell'ordinamento tedesco qualche anno prima¹⁸³, che avrebbe comunque imposto il mantenimento del prezzo di rimborso a 660 euro. Tuttavia, a fronte del mancato aumento dei profitti in Germania, l'impresa avrebbe visto crescere i propri profitti all'estero, dove le vendite non erano sottoposte al vincolo del prezzo di rimborso. Per le vendite estere l'impresa contava di servirsi di un grossista tedesco, Juers Pharma Import Export GmbH (di seguito, "Juers Pharma"), al quale praticare un prezzo di vendita molto vicino agli 860 euro a confezione, [omissis]. Il grossista si sarebbe fatto carico dei rapporti commerciali con i distributori nei Paesi di importazione, assumendosi, dunque, la responsabilità dell'incremento di prezzo¹⁸⁴, da

¹⁸¹ V. doc. 96.83 risalente all'aprile 2014 ("For Xenbilox we have no intention to touch the current MA. The plan is to submit an ODD and later a CTX file in ST UK name. After approval we withdraw German product MA. Still this is not yet a plan just an intention chart (before implementation we need to check a few things namely if there are other active MAs in EU that could easily jeopardize our future pricing)").

¹⁸² V. doc. 96.141 ("You remember that we spoke about a price increase for Xenbilox. Last week I have met [...] the Managing Director of "Juers Imports/Exports" and we have developed an idea how we can keep the price in Germany but increase it for foreign markets (by rationing German wholesalers and have Juers as our wholesaler and point of sale for Xenbilox - who would sell the product to (foreign) customers at a higher price"). V. docc. 22.7.32 e 78.49 ("we are planning to implement a significant price increase for international shipments outside Germany (where no price increase is possible due to local MA and price reimbursement). We aim to a max price equal to 4,000 euro x unit outside Germany, with and weighted average selling price of 3,500 euro x unit including Germany").

¹⁸³ La c.d. moratoria sui prezzi è stata introdotta per la prima volta nel 2010 nell'ordinamento tedesco ed è stata riformata nel maggio 2017 tramite la legge sul rafforzamento dell'offerta farmaceutica ("Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung" o in breve AMVSG). La moratoria sui prezzi impedisce aumenti del prezzo di rimborso di farmaci già immessi sul mercato, imponendo ai produttori di concedere alle assicurazioni sanitarie uno sconto pari all'eventuale aumento di prezzo rispetto ai prezzi del 1° agosto 2009. La novella del 2017 ha prorogato la vigenza del *preismoratorium* fino al 31 dicembre 2022, previo aggiornamento dei prezzi di rimborso sulla base dell'inflazione del 2018.

¹⁸⁴ L'impresa era informata già dall'inizio del 2008 della libertà di prezzo di cui gode nella maggior parte dei Paesi europei un distributore farmaceutico in un sistema nel quale i medicinali, specie quelli non dotati di un'AIC per una data indicazione terapeutica, vengono importati e somministrati *off label* ai singoli pazienti su specifica richiesta del medico ("Named Patient Supplies" nominate nei docc. 96.99 e 96.213). V. in particolare doc. 22.7.3, all. "006060_2 Report" ("[...] In most cases, distributors are free to set the price they want. exceptions are Spain (a state pricing committee evaluates) and France (where a formal national process is adhered to, though there is pricing flexibility). [...] In terms of price-setting, this will mostly be at the distributor's discretion, though in some countries price will be negotiated with the state authorities (e.g. Spain)").

fissarsi per l'appunto in misura pari a 860 euro più le spese di trasporto¹⁸⁵.

109. Ad aprile 2014 l'impresa ha valutato una seconda ipotesi di aumento del prezzo *ex factory* dello *Xenbilox®*, pari a 950 euro a confezione¹⁸⁶. Successivamente è stata valutata una terza ipotesi di incremento del prezzo: nel verbale della riunione dell'*Operational Team Rare Diseases* di Sigma Tau, tenutasi a Monaco il 6 maggio 2014, sono stati indicati gli obiettivi di “*short term*” e di “*medium/long term*” del progetto *Xenbilox®*, definito nello stesso verbale come “*2014 Very Important Project*”. L'obiettivo a breve termine consisteva in un

“*price increase (in 2 steps)*

=> *1st step 1st of July 2014: 2400 €/ pack*

=> *2nd step Jan, 1st 2014 [2015, n.d.r.]: 4000 €/ pack*”¹⁸⁷.

L'obiettivo a medio-lungo termine consisteva nel “*registration process... to get the ODD [Orphan Drug Designation, n.d.r.]*”¹⁸⁸ per l'indicazione terapeutica della CTX. La *submission* all'EMA veniva pianificata per il successivo mese di settembre.

110. Tale significativo incremento del prezzo dello *Xenbilox®* è stato, dunque, identificato dall'impresa come primo passo operativo del progetto di ottenimento della designazione orfana e di registrazione del CDCA con la nuova indicazione terapeutica. Analoghe indicazioni emergono anche dalla presentazione relativa allo *Strategic Plan* della *Global Rare Disease Business Unit*, datata agosto 2014, dove sono stati stimati i possibili incrementi di fatturato derivanti dal progetto di “*Xenbilox price increase and global*

¹⁸⁵ V. doc. 96.141 (“[...] *how we can increase our profit without being stuck by the price moratorium. Here is the idea:*

Xenbilox units sold in 2013: 3.125 units (all sold at 660 Euro per unit = 2.06m Euro)

Units sold to German wholesaler: 614 (we have to assume these packs stay in the German market, however I strongly believe that ca. 300 packs are still being sold to foreign markets)

Units sold to distributors with high likelihood of being send to a foreign market: 1.627

Units sold directly to a foreign market: 884

Idea to discuss: increase the price to 860 Euros per unit to ALL customers (incl. German market). Everything that ends up in Germany will be reimbursed with 660 Euros and we have to refund the German sick funds with the price difference of 200 Euros.

All units that are being sold to foreign markets will not have to be refunded -> 2.511 packs x 200 Euro = ca. 500.000 Euro increase in sales (+ ca. 300 units x 200 Euros = 60.000 Euros) -> all additional sales are profit.

We will only supply the German wholesalers. All other customers will be referred to JUERS who manage the distributors for us. Our price to JUERS will be similar to the 860 [omissis]. We will have to agree that JUERS will only charge the 860 Euros plus a little surcharge for delivery”.

¹⁸⁶ V. doc. 96.45.

¹⁸⁷ V. doc. 96.228.

¹⁸⁸ V. doc. 96.228.

registration”¹⁸⁹.

111. La documentazione agli atti indica che dal 1° luglio 2014 Sigma Tau ha infine incrementato, come obiettivo di breve periodo, il prezzo *ex factory* dello *Xenbilox*®, venduto in Germania a 2.900 euro a confezione¹⁹⁰.

112. A partire dal 2 luglio 2014 e fino all’ottobre 2016 le vendite dello *Xenbilox*® nei Paesi SEE e extra-SEE sono state effettuate principalmente da Juers Pharma, che ha acquistato il medicinale da Sigma Tau Arzneimittel GmbH, e, tranne in alcuni Paesi, tra cui l’Italia, in misura minore anche da quest’ultima¹⁹¹.

113. In risposta alle proteste di alcuni pazienti che lamentavano l’impossibilità per loro o per le loro assicurazioni di sostenere tale prezzo, l’impresa, con una lettera del luglio 2014, ha giustificato tale aumento con la necessità di finanziare lo sviluppo dell’indicazione orfana del farmaco (“*In order to be able to maintain and further develop CDCA for this rare disease indication, Sigma Tau has to revise the price in accordance to an orphan indication (CTX)*”)¹⁹².

114. Un documento interno all’impresa del settembre 2015 mostra come l’aumento di prezzo posto in essere nel luglio 2014 abbia consentito a Sigma Tau di aumentare enormemente il fatturato relativo allo *Xenbilox*®, che è cresciuto da circa 2 milioni di euro dal 2013¹⁹³ a oltre 7 milioni di euro del 2015¹⁹⁴.

115. Tale aumento di prezzo non ha immediatamente interessato anche l’Italia, dove i pazienti sono stati curati fino al novembre 2015 tramite la somministrazione delle preparazioni magistrali a base di CDCA prodotte dalla Farmacia dell’AOU Senese.

116. Con la fine dell’allestimento galenico della Farmacia e fino all’introduzione in Italia dell’*Acido Chenodesossicolico Leadiant*® nel giugno 2017, le ASL italiane, inclusa l’AOU Senese, non hanno potuto più fare ricorso alla produzione galenica della Farmacia e hanno dovuto importare lo

¹⁸⁹ V. doc. 95.5.

¹⁹⁰ V. doc. 96.39, 96.43, 96.143 e 96.157. L’impresa ha deciso di non effettuare un secondo incremento di prezzo, inizialmente previsto per gennaio 2015, date le reazioni negative della domanda al primo incremento del luglio 2014 (v. doc. 96.175).

¹⁹¹ V. docc. 84, 105, 110.1, 138.4.1 e 147.

¹⁹² V. doc. 96.43 e 96.217. Tale documento costituiva una risposta alla reazione negativa con la quale tale incremento di prezzo era stato accolto dai pazienti e dai medici in vari Paesi dell’UE, e segnatamente in Francia, in Belgio, in Portogallo e nei Paesi Bassi, dove i pazienti che assumevano lo *Xenbilox*® si trovavano nella condizione di non poter acquistare più il farmaco, diventato troppo oneroso. V. docc. 96.87, 96.139, 96.147, 96.175 e 96.177.

¹⁹³ V. doc. 96.155.

¹⁹⁴ V. docc. 96.149 e 78.27.

Xenbilox® dalla Germania ai sensi del D.M. 11 febbraio 1997 e s.m.i.¹⁹⁵ per poter garantire la continuità terapeutica ai propri pazienti (cfr. parr. 130, 133 e 134 *infra*). Ad esempio, nel 2016 l'ASL di Oristano ha acquistato lo *Xenbilox*® ad un prezzo finale, comprensivo del margine del grossista e degli altri intermediari coinvolti nella distribuzione, che variava tra i 3.400 e i 3.600 euro a confezione¹⁹⁶.

III.5.3 L'ottenimento della designazione orfana preliminare nel 2014

117. Il 28 agosto 2014 Sigma Tau Pharmaceuticals Ltd. ha richiesto il riconoscimento dell'*Acido Chenodeossicolico Sigma Tau* come farmaco orfano per il trattamento della CTX sulla base dei criteri della prevalenza e degli effetti benefici significativi (cfr. par. 38 *supra*)¹⁹⁷.

118. La designazione orfana è stata ottenuta in via preliminare da Sigma Tau Pharmaceuticals Ltd. il 16 dicembre 2014¹⁹⁸ (ed è stata poi trasferita a Sigma Tau Arzneimittel GmbH il 7 maggio 2015¹⁹⁹). In particolare, il *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) dell'EMA ha conferito la designazione orfana sulla base dell'esame della letteratura scientifica che evidenziava l'efficacia del CDCA sui principali sintomi della CTX, prodotta dalla medesima Sigma Tau e utilizzata dall'impresa per invocare l'esistenza di "effetti benefici significativi" del CDCA rispetto alle terapie già esistenti (ovvero in particolare rispetto all'acido colico contenuto nel *Kolbam*® e nell'*Orphacol*®)²⁰⁰.

119. L'importanza che la designazione orfana rivestiva nell'ambito del progetto emerge dai documenti agli atti, che evidenziano che era intenzione

¹⁹⁵ Il decreto, pubblicato nella GU 27 marzo 1997, n. 72, reca le misure per le Modalità di importazione di specialità medicinali registrate all'estero.

¹⁹⁶ V. docc. 10, all. 2, 22.7.25 e 28.2.100. V. anche doc. 78.124 ("All CTX patients were treated in Siena until 2015 - Since 2016 they were sent back to the hospital of the place they live for treatment. This is when only *Xenbilox* at about 3,7€/pack became available. Until then they were treated at 4 €/pack").

¹⁹⁷ V. la decisione della Commissione europea (2014)10054 del 16 dicembre 2014. V. i documenti preparatori della domanda di designazione orfana al doc. 78.32 e 78.398.

¹⁹⁸ V. la decisione della Commissione europea (2014)10054 del 16 dicembre 2014 disponibile su <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o1406.htm>.

¹⁹⁹ V. la decisione della Commissione europea (2015)3246 del 7 maggio 2015 disponibile su <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o1406.htm>. V. anche EMA/COMP/744266/2014 Rev.1 Committee for Orphan Medicinal Products *Public summary of opinion on orphan designation Chenodeoxycholic acid for the treatment of inborn errors in primary bile acid synthesis*, del 21 maggio 2015, disponibile su https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/14/1406-public-summary-opinion-orphan-designation-chenodeoxycholic-acid-treatment-inborn-errors-primary_en.pdf.

²⁰⁰ V. EMA, *Public summary of opinion*, cit..

dell'impresa portare avanti la richiesta dell'AIC per la nuova indicazione terapeutica esclusivamente nel caso di ottenimento definitivo di tale titolo amministrativo, il cui possesso soltanto le avrebbe consentito di richiedere prezzi di rimborso più elevati²⁰¹.

III.5.4 Le ipotesi di prezzo del farmaco orfano

120. Una volta aumentato il prezzo *ex factory* dello *Xenbilox*® a 2.900 euro per confezione nel mercato tedesco (il 1° luglio 2014), Sigma Tau ha iniziato a pianificare il successivo aumento di prezzo, da applicare non appena il farmaco avesse ottenuto la designazione orfana definitiva. In un documento del luglio 2014 si rinvengono le valutazioni svolte da Sigma Tau con riguardo al mercato europeo, nell'ipotesi di conferma della designazione orfana per la fine del 2015 e il conseguente lancio del farmaco orfano per il primo trimestre 2016; in tale occasione sono state sviluppate delle stime del Valore Attuale Netto (c.d. *NPV analysis*) del progetto di registrazione e commercializzazione del CDCA come farmaco orfano per la cura della CTX, elaborando due possibili scenari, un “*base case*” e un “*best case*” scenario (cfr. sez. III.6.2.i *infra*). Tali stime si avvalevano di un'ipotesi di prezzo per confezione del futuro farmaco di 5.000 euro (ossia di un'ipotesi di prezzo di 55.000 annui per paziente), che mostravano una redditività estremamente elevata²⁰².

121. Tali ipotesi di prezzo si attestavano ben al di sopra dei valori che sarebbero emersi ad esito delle richiamate ricerche di mercato commissionate nel settembre 2014 da Sigma Tau per acquisire la valutazione dei medici e dei soggetti che esprimono la domanda del farmaco circa il livello di prezzo di un farmaco a base di CDCA registrato per la CTX. Da queste risultava che in Francia, ad esempio, il prezzo ritenuto congruo per la terapia si aggirava intorno ai 25-35.000 euro all'anno, in Italia intorno ai 15-20.000 euro all'anno²⁰³ e in Spagna esso si attestava sui 20-30.000 euro all'anno, mentre nel Regno

²⁰¹ V. docc. 22.7.105, all., 22.7.129 (“*in case of negative response, STRD will definitively withdraw the EMA authorization filing and will continue to sell Xenbilox under current procedures without any room for sales expansion*”; “*In case of negative response to the appeal to COMP opinion: - With no ODD, request for approval withdrawn; - Xenbilox sold off-label; - No price increase vs current; - No volume increase*”), 22.7.49, 78.8, 78.236, 78.239, 96.104.

²⁰² V. doc. 95.6.

²⁰³ V. doc. 22.7.17 («*Given the current very-low price that CDCA is available for, it was unsurprising that when pricing was discussed, responses were constrained by the peculiarity of the situation in Italy* “*The actual cost of the CDCA internally produced is very cheap, maybe too cheap! I am not sure but I think that the cost of a capsule is lower than 1€*”

Unito questo saliva a 50.000 sterline all'anno, anche se alcuni intervistati avevano indicato che per un farmaco efficace, ma vecchio, il prezzo annuale della terapia dovesse assestarsi sulle 4-6.000 sterline²⁰⁴.

122. Un documento del dicembre 2014 peraltro evidenzia la consapevolezza di Sigma Tau circa la possibilità che l'applicazione di un prezzo elevato per il farmaco orfano venisse accolta negativamente dalla comunità medica: "*Sigma Tau want to increase the monthly treatment cost of Xenbilox® and have already introduced some price increases but there are some concerns regarding a potential back-lash from treating clinicians*"²⁰⁵.

123. Da un documento dell'ottobre 2015 risulta che nuove ricerche di mercato commissionate da Sigma Tau indicavano l'esistenza di quattro fattori di rischio, di natura concorrenziale, che avrebbero potuto compromettere l'applicazione della politica di prezzo prefigurata dall'impresa. Tali fattori venivano individuati nella presenza dello *Xenbilox®* in alcuni mercati nazionali, nella produzione delle preparazioni magistrali in Italia, nella necessità di giustificare tale richiesta di prezzo alla luce degli investimenti effettuati, e infine nel prezzo dei medicinali registrati per altre patologie ultra-rare, tra i quali l'*Orphacol®*²⁰⁶. In particolare, le ricerche condotte evidenziavano l'estrema riluttanza dei soggetti intervistati (*health economist*, medici e farmacisti consulenti delle autorità di regolazione nazionale) ad effettuare una comparazione di prezzo tra il CDCA e tali altri farmaci da ultimo menzionati²⁰⁷.

124. Ad una successiva *e-mail* interna del gennaio 2016²⁰⁸ è allegata una presentazione contenente le linee guida del *Long Range Plan 2016-2020* della *business unit Global Rare Disease* di Sigma Tau. A fronte di una

"If the cost of an industrially-manufactured CDCA will be too far from the actual cost calculated through the value based system (14€ for a capsule) probably the National and the Regional Health Authorities will consider it too expensive"

If CDCA were supplied conventionally, annual costs of €15-20,000 were considered appropriate, but we also heard;

"a very old molecule very easy to be manufactured is never too cheap!" »).

²⁰⁴ V. doc. 22.7.17.

²⁰⁵ V. doc. 78.71.

²⁰⁶ V. doc. 78.80 ("*Based on discussions with Sigma Tau there were 4 price "points" that could be relevant to the project. Price of compounded CDCA (Italy). Price of off-label Xenbilox (Netherlands and Spain but price may not be visible). Premium price required by Sigma Tau to justify the investment. Prices of other ultra-orphan products that have a similar clinical impact. [...] Expectation that prices 2-3x the Xenbilox price was feasible with an ideal upper limit of approx. €100,000/annum. Key risk were seen as follows: Presence of compounded CDCA: Lower threat. Withdrawal of Xenbilox: Needs to be well managed. Potential indication restriction: Probably only an issue if CDCA perceived to be "very" high price*").

²⁰⁷ V. doc. 78.80 ("*None of the respondents wanted to use benchmark or analogue products produced for the pricing exercise. [...] In some cases respondents were slightly affronted that an attempt was being made to make pricing decisions by this approach*").

²⁰⁸ V. doc. 95.4.

pianificazione interna rivista, che prefigurava l'approvazione della designazione di farmaco orfano da parte dell'EMA per il mese di agosto 2016 e prevedeva il conseguente lancio del prodotto per il successivo mese di ottobre, sono state sviluppate tre nuove ipotesi di prezzo per il farmaco orfano: 1) la prima, definita "realistica", ammontava a 6.000 euro a confezione; 2) la seconda ammontava a 7.500 euro a confezione ("higher price"); 3) la terza, la più ottimistica, era di 10.000 euro a confezione ("significantly higher price"). La presentazione concludeva affermando che "*Xenbilox/CDCA approval and launch in Europe and possibly in US represents a unique and exciting opportunity to grow and further develop the business*". Queste tre ipotesi di prezzo sono state utilizzate nei successivi documenti reperiti facenti riferimento al periodo precedente al lancio sul mercato del farmaco orfano. In nessun caso è stato ipotizzato un prezzo superiore a 10.000 euro a confezione²⁰⁹.

III.5.5 La stipula di un nuovo accordo di fornitura di CDCA in esclusiva con PCA nel 2016

125. Da alcuni documenti acquisiti agli atti del fascicolo risulta che già nel 2008 l'impresa farmaceutica ha preso coscienza del fatto che se avesse praticato prezzi particolarmente alti per il farmaco orfano, i farmacisti avrebbero potuto ricorrere all'allestimento di una produzione galenica²¹⁰. Tuttavia, come anticipato, a giugno del 2008 Sigma Tau si è garantita l'esclusiva nell'approvvigionamento della materia prima da parte dell'unico fornitore esistente in Europa (cfr. parr. 52, 53, 59 e 96 *supra*). Per l'effetto, diverse ASL italiane che intendevano allestire una propria produzione galenica non hanno potuto avere accesso alla materia prima di PCA, alla quale si erano rivolte²¹¹. In due casi almeno i medici richiedenti sono stati reindirizzati verso l'acquisto del *Chenofalk*®²¹². Ma tale domanda di CDCA è stata infine soddisfatta dalla Farmacia dell'AOU Senese, che ha fornito i propri farmaci galenici a base di CDCA anche agli altri ospedali italiani grazie

²⁰⁹ In particolare, il doc. 78.27 (e-mail dal titolo "Xenbilox 5 years plan + PY sales") del settembre 2016 – quello più prossimo al lancio del *CDCA Leadiant*® sul mercato - fa riferimento allo scenario base, ossia 6.000 euro.

²¹⁰ V. doc. 22.7.3, all. "006060_2 Report" ("*If ST charges prices significantly higher than currently available product, pharmacists will seek to supply using this lower-priced product instead of branded Chenorm if the two are interchangeable*").

²¹¹ V. docc. 25.3.10, 25.3.32, 28.2.17, 28.2.18, 28.2.21, 28.2.26, 28.2.168, 28.2.169, 28.2.170, 28.2.171.

²¹² V. docc. 28.2.17, 28.2.18, 28.2.26, 28.2.173.

allo *stock* di materia prima accumulato nel 2007 (cfr. par. 75 *supra*).

126. Successivamente, nel settembre 2014, all'impresa è stato ribadito da una società di consulenza che, specie per un “*farmaco vecchio*”, la produzione di preparazioni magistrali, come per l'appunto avveniva in Italia, avrebbe potuto rappresentare un rischio per il successo della strategia di prezzo che Sigma Tau intendeva applicare²¹³. Da qui la necessità per l'impresa farmaceutica, suggerita nel 2015, di avere l'esclusiva della materia prima²¹⁴ e, specificamente per l'Italia, di tentare di porre uno “*stop*” alla produzione galenica dell'ospedale di Siena e sostituirla con lo *Xenbilox*®²¹⁵.

127. Al fine di confermare la propria esclusiva sull'approvvigionamento della materia prima, all'inizio del 2015 Sigma Tau Pharmaceuticals Inc. ha dunque contattato PCA con la proposta di stipulare un nuovo accordo di fornitura in esclusiva del principio attivo²¹⁶. In vista di ciò l'impresa farmaceutica ha anzitutto richiesto a PCA di svolgere delle attività volte a predisporre il *DMF*, a migliorare la produzione del principio attivo, attraverso l'implementazione del nuovo test di purezza sviluppato da Sigma Tau medesima (cfr. par. 53 *supra*)²¹⁷. Tali attività sono state effettivamente svolte dall'impresa chimica dietro un compenso complessivo pari a [300.000-400.000] euro²¹⁸.

128. La stipula del nuovo accordo di fornitura in esclusiva è stata preceduta da una lunga trattativa²¹⁹, che ha visto le parti contrapporsi su diverse questioni, tra cui, in particolare, l'ampiezza e la reciprocità dell'esclusiva²²⁰.

129. In relazione a questa clausola, alcuni documenti del marzo 2016 evidenziano che nel corso delle trattative le parti hanno ritenuto necessario trovare una giustificazione giuridica a tale clausola, che facesse riferimento

²¹³ V. doc. 22.7.17: “*Strategies to get around paying very high prices for old drugs include import from other countries and suggesting small batch manufacturing by pharmacies. CDCA seems to be available to be bought for compounding so this will remain a risk in Germany (as it is already done in Italy)*”.

²¹⁴ V. doc. 78.34: “*how can ST minimise the risk from compounded product availability in each country? How are compounding companies obtaining the API for CDCA? (High minimum order quantities and low prescribed volumes mean that API likely to be out of date). ST should have exclusive use for all API destined for use in CTX patients*”.

²¹⁵ V. doc. 22.7.17: “[...] *need to establish if will help Xenbilox supply [...] Discussions in Italy to understand if any possibility to replace self-compounded CDCA with Xenbilox*”; “*understand what, if anything, it would take to stop the hospital making its own CDCA and instead purchase imported CDCA*”, doc. 78.44 (“*The idea of buying their product was just to eliminate it*”), doc. 78.52 (“*stop them selling CDCA*”).

²¹⁶ V. doc. 78.203.

²¹⁷ V. docc. 28.2.32-28.2.42, 28.2.67 e 78.203.

²¹⁸ V. docc. 28.2.79, 28.2.81, 28.2.92, 28.2.102, 28.2.128, 28.2.134, 78.13, 78.199, 110.4B.

²¹⁹ V. docc. 22.7.43, 28.2.31, 28.2.32, 28.2.55, 28.2.66, 78.192, 78.198, 78.202, 78.220, 78.228 e 78.230.

²²⁰ V. docc. 22.7.92, 22.7.113, 22.7.116, 28.2.68, 70.31, 70.33, 70.35, 70.39, 78.4, 78.209.

all'esclusiva di mercato derivante della designazione orfana²²¹. Alcuni documenti successivi, dell'ottobre 2016, tuttavia confermano che la preoccupazione dell'impresa farmaceutica in realtà fosse proprio quella di evitare che le farmacie allestissero una produzione galenica avvalendosi della materia prima di PCA (*"the concern is that a compounding pharmacy could look to buy API from you on the grounds that it was to be used for a bile acid disorder other than CTX and then use some of it for CTX patients"*)²²².

130. Nelle more della stipula del nuovo accordo, nel novembre 2015 la Farmacia dell'AOU Senese ha smesso di produrre farmaci galenici a base di CDCA perché aveva finito le scorte di materia prima (cfr. par. 77 *supra*). A gennaio 2016 la Farmacia ha comunicato la carenza di materia prima a Sigma Tau, la quale, nel corso di un incontro, si è tuttavia dichiarata non disponibile a fornirle altra materia prima, ma ha proposto che ai pazienti dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese venisse fornito direttamente il farmaco orfano prodotto dall'impresa²²³. Per contro, si ventilava la possibilità che l'AOU Senese si avvallesse del c.d. accesso precoce ai sensi della legge n. 648/1996 per i farmaci non registrati in Italia e ancora in fase di sperimentazione^{224 225}.

131. La richiesta di autorizzazione all'AIFA è stata attentamente monitorata e guidata da Sigma Tau, che considerava la questione *"delicata"*, in quanto avrebbe potuto avere delle implicazioni significative, non solo in Europa, ma anche al di fuori, sulla strategia di prezzo che l'impresa intendeva attuare²²⁶, specialmente se tale richiesta, non potendo avere ad oggetto il farmaco orfano,

²²¹ V. doc. 28.2.66 (*"S-T for the reasons widely explained during our last meeting on November, 11th at PCA and in our e-mail exchanges, S-T requires PCA to grant exclusivity on CDCA supply (at least 10 years) for the production of any FF use to treat any biliary acid disorders. PCA-S-T will work together with their legal advisors in order to find a way to legally justify exclusivity, e.g. by linking to EU and US orphan drug designation of CDCA"*).

²²² V. doc. 78.9.

²²³ V. docc. 6.10, 6.11 e 6.13.

²²⁴ La legge n. 648/1996 consente di erogare un farmaco a carico del SSN, previo parere della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) di AIFA, quando non esiste un'alternativa terapeutica valida: per medicinali innovativi autorizzati in altri Stati, ma non in Italia, per medicinali non ancora autorizzati, ma in corso di sperimentazione clinica, per medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata. In presenza di una alternativa terapeutica valida, ciò è consentito per i medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

²²⁵ V. doc. 78.251.

²²⁶ V. docc. 78.270 e 78.290 *"The 648 application for Siena is very a "delicate" issue and I want to be sure to move properly. [...] we agree this is a "delicate", but crucial topic that needs to be handled carefully. Especially given the potential implications this might have across EU and beyond, under the International Reference Pricing Scheme"*.

all'epoca ancora non in produzione, avesse riguardato lo *Xenbilox*®²²⁷, circostanza che l'impresa intendeva assolutamente evitare²²⁸. L'impresa, dunque, ha preso tempo, anche se era consapevole delle potenziali conseguenze negative che ciò avrebbe avuto sui pazienti²²⁹, e ha deciso nel frattempo di reindirizzare l'AOU Senese verso l'acquisto dello *Xenbilox*® da Juers Pharma²³⁰.

132. A metà febbraio 2016, tuttavia, l'AOU Senese ha sollecitato l'impresa a fornire quanto necessario per avviare la procedura di richiesta all'AIFA per l'accesso precoce ai sensi della legge n. 648/1996²³¹ in quanto lo *stock* di preparazioni magistrali già approntate le avrebbe consentito di fornire il medicinale solo a tre pazienti e solo per i successivi due o tre mesi²³². Il grave problema di approvvigionamento e la difficoltà a garantire ai propri pazienti la continuità della terapia, tuttavia, permaneva ancora a metà marzo, generando la forte preoccupazione e il disappunto dei medici senesi (*“Purtroppo le informazioni che abbiamo avuto, non dall'AIFA ma dal dr. [N.] che come ricorderà avrebbe dovuto inviarci tutti i documenti per inoltrare il procedimento all'AIFA, sono state che avremmo dovuto attendere fino al mese di aprile, tempo necessario per l'espletamento di non ricordo più cosa da parte loro... contrariamente dunque a tutte le dichiarazioni di principio fatte e ribadite che i pazienti non avrebbero dovuto avere alcun*

²²⁷ V. doc. 78.154 e 78.288 (“[...] we are waiting for a pending decision from the NRG committee to have a commercial brand name. Until we do have one, 648 is on hold. [...] What I meant is that, in the current circumstances, given that we still have *Xenbilox* on the market, if any of the stakeholders you listed requests for a 648, it will be under the commercial brand name of *Xenbilox*. Please take into account that part of the procedure to request for a 648 is to mention commercial brand name and active principle”).

²²⁸ 78.110 (“My current understanding is that a 648 submission for the new product can't be done under the price of *Xenbilox*. That would mean this 648 is for *Xenbilox*, and not for the new product. [...] Agree. 648 has to be for CDCA and not for *Xenbilox*.”). V. doc. 78.270 (“Please note that the document (which Sue has already seen even though in a previous version) deals with CDCA, as that being the object of the request (and not *Xenbilox*”). V. doc. 78.287 (“The request and the report is based on CDCA (no mention of *Xenbilox* whatsoever). At some point, when we address the therapeutic plan, the name of the drug and the producer/supplier must be indicated. At that point the new brand name and the MAH or MA applicant, that I understand at the moment is still ST GmbH, will have to be included”).

²²⁹ V. doc. 78.270: “An ethical issue. There are patients that sooner or later will need the drug that Siena cannot provide. I know they can get it from Germany but it may not be so easy. [...] Understand the ethical concern, but quite honestly from ST-RD perspective the patients in Italy are in the exact same conditions of all other patients across the world, with the exception of Germany and the US. [...] Non mi preoccupa traccheggiare e gestire Siena. Tuttavia spero che ciò avvenga in tempi adeguati. Il meeting di marzo della CTS potrebbe essere un target. Il riferimento all'aspetto etico dei pazienti italiani era un modo per sensibilizzare relativamente ai tempi”.

²³⁰ V. doc. 78.145 e 78.154.

²³¹ V. doc. 78.154 (“Gentile dr. [N.], non avendo ad oggi ricevuto la documentazione necessaria per avviare il processo di fornitura di CDCA ai pazienti CTX, mi permetto di sollecitarla in considerazione delle difficoltà pratiche connesse alla mancata disponibilità del farmaco, che purtroppo avremo a breve”).

²³² V. docc. 6.10 e 6.11.

disagio conseguente al “processo industriale”, l’avranno e come [eccome. n.d.r] e noi con loro...”)²³³.

133. Dalla documentazione acquisita emerge che a fine marzo 2016 la richiesta non era ancora stata perfezionata, perché, contrariamente alle previsioni iniziali (che contemplavano l’inizio della produzione ad aprile 2016) il prodotto non era ancora in produzione e non aveva un nome commerciale²³⁴. I pazienti affetti da CTX seguiti dall’AOU Senese sono stati perciò curati con la somministrazione dello *Xenbilox*® importato dalla Germania²³⁵.

134. Con la fine dell’allestimento galenico da parte della Farmacia dell’AOU Senese, anche le altre strutture pubbliche italiane hanno riscontrato grosse difficoltà di approvvigionamento del farmaco per proseguire la terapia fino ad allora somministrata ai propri pazienti. Perciò esse si sono nuovamente rivolte a PCA (o a Sigma Tau medesima) per ottenere il principio attivo e procedere così all’allestimento galenico, tuttavia senza successo, data l’esclusiva che vincolava l’impresa chimica già dal 2008²³⁶.

135. Nel giugno 2016 PCA, preoccupata per la crescente e pressante richiesta di CDCA da parte degli ospedali italiani, i quali lamentavano la grave situazione di carenza del principio attivo e il rischio per i loro pazienti, ha riferito il problema all’impresa farmaceutica, paventando una deroga alla clausola di esclusiva contenuta nel contratto di fornitura stipulato con Sigma Tau. Quest’ultima considerava tali richieste come potenziali minacce per l’introduzione del farmaco orfano al prezzo desiderato nel mercato italiano, e soprattutto per la sua futura rimborsabilità da parte del SSN, e pertanto le ha contrastate diffondendo nel mercato il messaggio che l’unica fonte di cui gli ospedali si sarebbero dovuti servire era Sigma Tau medesima (con l’acquisto dello *Xenbilox*®)²³⁷.

136. Il nuovo accordo di fornitura in esclusiva di CDCA è stato stipulato tra Sigma Tau Rare Disease Ltd. e PCA l’11 novembre 2016 e ha sostituito

²³³ V. docc. 6.9, 6.10, 6.11, 22.7.146.

²³⁴ V. docc. 78.287 e 78.288.

²³⁵ V. docc. 6 e 78.124 (“*All CTX patients were treated in Siena until 2015 - Since 2016 they were sent back to the hospital of the place they live for treatment. This is when only Xenbilox at about 3,7€k/pack became available*”).

²³⁶ V. docc. 28.2.58-28.2.61, 28.2.86, 78.197, 78.243. Dal doc. 22.7.64, all. “Theophylline – CDCA” emerge peraltro che nell’ottobre 2016 anche gli ospedali di altri Stati membri cercavano di reperire sul mercato il principio attivo. Dell’irreperibilità del CDCA sul mercato, data l’esclusiva, l’impresa farmaceutica era peraltro consapevole (v. doc. 78.104: “*Differently from us, CA API can be acquired*”).

²³⁷ V. docc. 78.19 e 78.241 (“*They perfectly know how and where to buy. They are trying to get it from PCA at a cheap price to create a precedent that will kill our future reimbursability and price.*”).

integralmente l'accordo tra Sigma Tau Pharmaceuticals Inc. e la medesima PCA del 24 giugno 2008, risolto consensualmente²³⁸.

137. Il nuovo accordo ha la durata di 7 anni, automaticamente rinnovabili per altri due, ed è valido a livello globale. *Inter alia*, esso prevede che l'impresa farmaceutica possa acquistare il CDCA esclusivamente da PCA e usare tale principio attivo solamente per la produzione e la commercializzazione dell'*Acido Chenodeossicolico Sigma Tau*® per la cura della CTX (art. 2.2); specularmente, vincolando l'impresa chimica ancora di più che in passato, l'accordo stabilisce che PCA venda il CDCA esclusivamente all'impresa farmaceutica per la produzione e commercializzazione del summenzionato prodotto (art. 2.3)²³⁹. L'esclusiva che vincola l'impresa chimica non le impedisce di fornire la materia prima a terzi qualora il CDCA serva a produrre altri farmaci per cure diverse. L'art. 5.1 dell'accordo prevede altresì un compenso per PCA pari a [1.000-5.000] euro/kg – laddove nell'ambito dell'accordo del 2008 PCA riceveva inizialmente un compenso pari a [1-500] euro/kg per gli anni 2008 e 2009, successivamente aumentato a [500-1.000] euro/kg²⁴⁰ -, e la corresponsione a PCA di due *royalties*, ciascuna pari a [200.000-300.000] euro, al conseguimento da parte di Sigma Tau dell'AIC presso l'EMA e la FDA (art. 7.2)²⁴¹.

138. Diversi elementi probatori acquisiti agli atti evidenziano che, in ossequio alla clausola di esclusiva contenuta nell'accordo del novembre 2016, PCA ha rifiutato nel corso degli anni molteplici richieste di fornitura di CDCA, volte ad alimentare l'attività di produzione di medicinali galenici.

139. Tra il 2017 e il 2019 PCA è stata, infatti, contattata da vari operatori fornitori di principi attivi di grado farmaceutico delle farmacie ospedaliere di alcuni Paesi europei - tra cui avrebbe potuto esserci l'Italia secondo le valutazioni dell'impresa farmaceutica stessa - che intendevano procedere all'allestimento galenico²⁴², nonché ancora una volta, sempre in tale arco temporale, da due medici italiani che avevano in cura dei pazienti affetti da CTX e che, in almeno un caso ritenendo il prezzo al quale il farmaco orfano era venduto “*estremamente oneroso*” e “*inammissibile*”, parimenti

²³⁸ V. docc. 28.2.99 (che reca il testo dell'accordo), 28.3B, 78.191 e 78.192, 78.198, 78.231.

²³⁹ Cfr. a tal fine la clausola 2.1 dell'accordo del 2008 con la clausola 2.3. dell'accordo del 2016.

²⁴⁰ V. docc. 28.2.27, 28.2.68 e 22.7.92.

²⁴¹ V. doc. 25.3.9, 28.2.99, 28.2.111, 28.2.112, 28.2.115.

²⁴² V. docc. 28.2.117, 28.2.119, 28.2.123, 28.2.131, 28.2.132, 28.2.156-28.2.159, 28.2.161-28.2.165, 28.2.183, 28.2.184, 78.201, 78.204-78.208 e 78.210.

richiedevano il principio attivo per poter preparare da sé il farmaco²⁴³. Analogο disappunto è stato mostrato da un altro medico italiano, il quale, a conoscenza della produzione galenica precedentemente esistente e ritenendo già elevato il prezzo dello *Xenbilox*®, valutava molto negativamente il prezzo al quale Leadiant intendeva introdurre (e ha poi introdotto) il *CDCA Leadiant*® sul mercato italiano e ne ha sottolineato l'iniquità rispetto agli investimenti effettuati²⁴⁴. Peraltro, l'impresa era edotta del fatto che questa posizione sarebbe stata condivisa, oltre che dalla comunità medico-scientifica, anche dall' AIFA²⁴⁵.

140. A fronte di tali richieste, PCA ha sempre rifiutato la fornitura di CDCA (talvolta adducendo la fine delle scorte²⁴⁶) e ha prontamente riferito a Leadiant tutte le richieste ricevute. Dal proprio canto, Leadiant ha sempre monitorato attentamente il comportamento di PCA, verificando, soprattutto nei primi sei mesi del 2017, che questa non avesse fornito il principio attivo ad imprese che potessero servire le farmacie ospedaliere, tra cui quelle italiane²⁴⁷.

III.5.6 L'ottenimento della designazione orfana definitiva e dell'AIC nel 2017

141. Dopo che nell'agosto 2015 Sigma Tau Arzneimittel GmbH ha trasferito l'AIC tedesca dello *Xenbilox*® a Sigma Tau Rare Disease Ltd.²⁴⁸, il 29 ottobre 2015 la filiale tedesca del gruppo ha presentato la richiesta di AIC per l'*Acido Chenodeossilico Sigma Tau*, attraverso la richiamata procedura

²⁴³ V. docc. 22.7.68, 22.7.69, 28.2.121, 28.2.136, 28.2.140, 28.2.141, 28.2.189, 28.2.191, 78.89, 78.98, 78.122, 78.158, 78.213, 78.286, 78.347, 78.350, 78.367.

²⁴⁴ V. doc. 78.124 (“- All CTX patients were treated in Siena until 2015 - Since 2016 they were sent back to the hospital of the place they live for treatment. This is when only Xenbilox at about 3,7€/k/pack became available. Until then they were treated at 4€/pack - Given that all companies need to make money (no doubt on that), the x 1k increment is not perceived as “fair” toward the investments (retrospective study in Siena and production upgrade, that he wasn't even aware of) - A second increment with change to Leadiant will sound even more inappropriate”). V. doc. 78.159, dove nella corrispondenza interna all'impresa si commenta l'articolo *Ricorso contro la ex Sigma Tau*, in *Milano Finanza*, 4 settembre 2018, cit., e con preoccupazione si mette in luce il fatto che un medico affermasse che il prezzo del farmaco orfano avrebbe dovuto essere 10 volte inferiore.

²⁴⁵ V. doc. 78.124 (“His position will probably be common in Italy, both among clinicians and AIFA commission members (especially now that EPAR is clear on the hybrid medicine of Xenbilox)”).

²⁴⁶ V. docc. 28.2.158 e 28.2.162.

²⁴⁷ V. docc. 22.7.104, 78.206, 78.207 (“We continue with our investigation and I am confident that any threat to our commercial position will be quashed. I would ask that you continue to be vigilant and let me know if you see anything else suspicious coming to you from the Netherlands”) e docc. 28.2.149, 78.219, 78.312, 78.313 (“Anyway it would really help if PCA would close the tap on all of this for the coming months. I am sure it is also not in their best interest to have compounding around. They have a nice contract”) e 78.314.

²⁴⁸ V. docc. 96.151, 96.83 e 138.4.1.

di autorizzazione in forma c.d. abbreviata “ibrida” (cfr. parr. 32-35 *supra*)²⁴⁹.

142. Il *dossier* presentato da Sigma Tau Arzneimittel GmbH per la richiesta di AIC del farmaco orfano ha attinto parte dei dati dal *dossier* dello *Xenbilox*® (che, come anticipato *supra* al par. 35, è il farmaco c.d. di riferimento del farmaco orfano²⁵⁰), e in particolare al Modulo 4 relativo agli studi pre-clinici di natura farmacologica, farmacocinetica e tossicologica del farmaco²⁵¹. Le altre parti del *dossier* - i profili di qualità del prodotto (Modulo 3) e la sperimentazione clinica del farmaco (Modulo 5) - sono state sviluppate dall'impresa.

143. Nel Modulo 3 l'impresa ha presentato i risultati dei test svolti per il miglioramento della qualità del prodotto. La documentazione acquisita evidenzia che Sigma Tau non ha effettuato studi di bioequivalenza, dato che le due molecole erano identiche sotto il profilo farmaceutico, in termini di composizione (principio attivo e eccipienti) e di dosaggio, oltre ad essere prodotte sulla base della materia prima proveniente dalla medesima impresa chimica, ovvero PCA²⁵².

144. Nel Modulo 5, che riguarda la “documentazione aggiuntiva” richiesta dalla disciplina applicabile per la prova dell'efficacia e della sicurezza dei farmaci “ibridi” nella nuova indicazione terapeutica (cfr. par. 34 *supra*), l'impresa ha presentato due studi retrospettivi basati sulla somministrazione di due farmaci a base di CDCA simili (dello *Xenbilox*, in un caso, e delle

²⁴⁹ V. doc. 78.68. V. la decisione della Commissione Europea del 10 aprile 2017 C(2017)2488 (final), disponibile su https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170410136235/dec_136235_it.pdf.

²⁵⁰ V. EMA, *Assessment report*, cit., p. 5.g

²⁵¹ Il contenuto del *dossier* è specificato nell'allegato I della Direttiva 2001/83/CE, che contiene “nome e protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di prove effettuate sui medicinali”. Nella prima delle quattro parti nelle quali è suddiviso l'allegato I (rubricata “requisiti relativi al dossier standardizzato di autorizzazione all'immissione in commercio”) sono contenuti 5 moduli, di cui, per quanto rileva nella presente sede, uno dedicato alle informazioni chimiche, farmaceutiche e biologiche per medicinali contenenti sostanze attive chimiche e/o biologiche (“Modulo 3”), uno dedicato alle relazioni non cliniche (“Modulo 4”), nella quale viene richiesto di produrre evidenza degli studi di natura farmacologica, farmacocinetica e tossicologica condotti sul medicinale oggetto di istanza, e uno sugli studi clinici (“Modulo 5”). Cfr. doc. 138.4.13.

²⁵² V. doc. 95.5, 95.6, 78.30, all. “Annex 1”, p. 28 (“*This product does not meet the definition of a generic, nor are there changes to the bioavailability as the reference and proposed product are the same*”), 78.60, 78.211, 78.352, all. “Chenodeoxycholic acid – 2nd LoOI”, 78.357 (“[...] *the retrospective data that will be collected have been obtained with a galenic formulation of chenodeoxycholic acid and the retrospective protocol is purposely focused on chenodeoxycholic acid and not Xenbilox. The Univ of Siena will prepare a technical report that will in some way “validate” it and will highlight overlapping features with Xenbilox indicating the same API. [...] the galenic formulation manufactured in house at the pharmacy can be considered pharmaceutically equivalent and this means at least in the EU no bioequivalence studies are required. The API comes from the same manufacturer and the excipients and composition are according to the Ph.Eur monograph for CDCA*”). Cfr. EMA, *Assessment report*, cit., p. 8.

preparazioni galeniche della Farmacia dell'AUO Senese, nell'altro caso²⁵³) ai pazienti affetti da CTX seguiti dai due principali centri di cura della patologia rara esistenti in Europa²⁵⁴, in sostituzione di studi prospettici controllati con placebo (*clinical trials*), il principale metodo di sperimentazione clinica. L'impresa ha, infatti, ritenuto di non effettuare studi clinici prospettici, in considerazione del fatto che il loro compiuto svolgimento, che prevede la creazione di un gruppo di controllo, ovvero di un gruppo di pazienti ai quali il farmaco non è somministrato, avrebbe posto problemi etici, dato che ai pazienti inclusi in tale gruppo di fatto è negato l'accesso alla terapia, e dal momento che in ogni caso la scarsa diffusione della malattia non avrebbe consentito di creare un campione di pazienti statisticamente significativo sul quale svolgere i *clinical trials*²⁵⁵.

145. Verso la metà del 2014 Sigma Tau Pharmaceuticals Inc. aveva, infatti, iniziato a collaborare direttamente con il medico specialista dell'AOU Senese per verificarne la disponibilità a svolgere uno studio retrospettivo sui 25 pazienti affetti dalla malattia rara e trattati da decenni con il CDCA in forma galenica presso l'AOU Senese²⁵⁶.

146. Sigma Tau non è stata l'unica impresa a prendere contatti con l'Università di Siena per lo svolgimento di siffatto studio. Invero, anche Retrophin Inc. (di seguito, anche "Retrophin"), titolare dal 2014 di un farmaco orfano a base di CDCA autorizzato per la cura dei calcoli biliari negli Stati Uniti ma somministrato per il trattamento della CTX, il *Chenodal*²⁵⁷, aveva

²⁵³ Per sostenere la coerenza tra i due studi retrospettivi (effettuati sulla base della somministrazione del farmaco galenico e dello *Xenbilox*®) presentati a supporto della propria domanda di AIC, Sigma Tau ha Essa ha svolto un'attività di confronto tra le capsule prodotte dalla Farmacia dell'AOU Senese e lo *Xenbilox*®. V. doc. 78.44. V. anche EMA, *Assessment Report*, cit, p. 35: "*Results of studies of dissolution comparing the two products demonstrated that, despite minor differences in excipients contained in the compounded and reference formulations, both products can be considered similar*".

²⁵⁴ V. doc. 72.1, p. 18.

²⁵⁵ V. docc. 78.30, all. "Annex 1 – Overview of product development", 78.45, 78.60, 78.66, 78.68, 78.69, 78.70, 78.346, 78.351, all. "CDCA reg strategy EU_21.01.16.pptx", 78.405.

²⁵⁶ Ovvero la raccolta e l'organizzazione del materiale relativo all'osservazione clinica dei pazienti trattati con un dato farmaco. V. docc. 6.1, 22.7.56, 22.7.62, 22.7.67, 22.7.71, 22.7.119, 22.7.121, 78.36, 78.37, 78.41, 78.55.

²⁵⁷ *Chenodal* ha ottenuto la designazione orfana nel 2010 (cfr. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/opd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=300510> e <https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1438533/000162828016011857/rtrx-201510k.htm>). Retrophin Inc. ha ottenuto la titolarità del *Chenodal* con l'acquisizione di Manchester Pharm Inc. nei primi mesi del 2014 (cfr. <https://www.thepharmaletter.com/article/retrophin-to-acquire-manchester-pharma-in-62-5-million-deal>). Il *Chenodal* è nella fase 3 dei *trial clinici* volti a studiare l'efficacia del CDCA per la cura della CTX (cfr. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04270682> e <https://www.globenewswire.com/en/news-release/2020/02/24/1989511/0/en/Retrophin-Reports-Fourth-Quarter-and-Full-Year-2019-Financial-Results.html>).

esperito un analogo tentativo, che però si è rivelato infruttuoso²⁵⁸. La collaborazione esclusiva dell'Università di Siena con Sigma Tau è iniziata quantomeno nel maggio 2014 ed è proseguita nei mesi antecedenti la presentazione della richiesta di designazione orfana per il CDCA²⁵⁹.

147. La collaborazione instaurata è stata poi formalizzata. A ottobre 2014, infatti, Sigma Tau Research Switzerland S.A. e l'AOU Senese hanno stipulato una convenzione avente ad oggetto uno dei due summenzionati studi retrospettivi²⁶⁰, poi confluita nel dicembre 2014 in un accordo quadro tra Sigma Tau Pharmaceuticals Inc. e l'Azienda che disciplina, oltre all'esecuzione dello studio, anche la cessione di tutti i dati, le cognizioni e i risultati ivi conseguiti²⁶¹. In particolare, l'art. 7 della convenzione prevede che i risultati scientifici conseguiti siano di proprietà di Sigma Tau (ora di Leadiant). Analogamente, la lett. c) dell'accordo quadro prevede l'obbligo per l'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese di trasferire a Sigma Tau tutti i dati, le cognizioni e i risultati conseguiti/ottenuti nel corso dello studio retrospettivo e il divieto di trasferire, vendere o concedere in licenza o altrimenti assegnare i dati e/o i diritti ad essi connessi a terzi. Altresì, Sigma Tau Research Switzerland S.A. ha stipulato con l'ospedale un protocollo che *inter alia* prevede all'art. 12.4 il trasferimento obbligatorio dei dati ottenuti negli studi retrospettivi a Sigma Tau²⁶².

148. Tutto ciò, ossia l'esclusiva a favore dell'impresa sui dati e sui risultati dello studio stipulata alla fine del 2014 nonché il contemporaneo ottenimento da parte di Sigma Tau della designazione orfana preliminare²⁶³, è stato ritenuto dall'impresa stessa di per sé sufficiente affinché la società statunitense non potesse avere accesso al mercato europeo²⁶⁴.

²⁵⁸ V. docc. 95, 133 e 138.4.7.

²⁵⁹ V. docc. 6.1, 6.2, 22.7.71, 95 e 138.4.7 (“*We need to take this relation with Prof[F.] directly on board (STRD), get the clinical data on the CTX study asap and eventually involve him in a new study. We need to engage him and soon*”).

²⁶⁰ V. docc. 6.6 e 6.7.

²⁶¹ V. docc. 6.3 e 6.8. Tale accordo è allegato alla Deliberazione n. 84 del 20 febbraio 2015 dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese che ha approvato l'accordo quadro. V. anche doc. 22.7.141.

²⁶² V. doc. 78.41.

²⁶³ V. doc. 95.15, dal quale emerge che l'impresa alla fine del 2014 riteneva che “*ODD protects against other CDCA products*”. Tale circostanza poi ha evidentemente convinto Sigma Tau del fatto che Retrophin Inc. non sarebbe entrata del mercato europeo, tanto da assumere di possedere il 100% del mercato. V. docc. 22.7.129 e 95.15 (“*Retrophin will not enter RoW market*”). V. anche doc. 78.249 dal quale emerge che Sigma Tau nel luglio del 2015 affermava che il concorrente statunitense “*is thought to have pulled out of Europe (in terms of plans to launch there) since ST obtained the Orphan designation for CDCA so Retrophin’s CDCA is not expected to be a competitor in Europe*”.

²⁶⁴ Nel luglio 2015, infatti, l'impresa medesima discuteva internamente i potenziali effetti che la registrazione del *Chenodal* avrebbe avuto sul mercato europeo, concludendo che se Retrophin Inc. avesse voluto richiedere la designazione orfana anche in Europa, essa non avrebbe potuto utilizzare i dati del centro italiano né di

149. In aggiunta, agli inizi del 2015, Sigma Tau Pharmaceuticals Ltd. ha stipulato con l'ospedale olandese Casinius Wilhelmina di Nimega un simile accordo avente ad oggetto lo svolgimento di un altro studio retrospettivo basato sulla somministrazione *off label* dello *Xenbilox*® a 35 pazienti sin dal 1981. Analoghi obblighi contrattuali circa la proprietà esclusiva di Sigma Tau dei dati alla base dello studio retrospettivo e dei relativi risultati sono contenuti nell'art. 4 dell'accordo e nell'art. 12.4 di un secondo protocollo stipulato anch'esso con Sigma Tau Pharmaceuticals Ltd.²⁶⁵.

150. Secondo le informazioni che la medesima impresa ha inserito nel proprio *dossier* regolatorio presentato all'AIFA ai fini della richiesta di rimborsabilità dell'*Acido Chenodesossicolico Leadiant*®, informazioni peraltro confermate in audizione dal medico specialista dell'AOU Senese²⁶⁶, i due studi retrospettivi sono i più ampi mai svolti a livello globale, non solo in termini di campione di pazienti coinvolti, ma soprattutto in termini di lunghezza del periodo di osservazione dei risultati della somministrazione del CDCA a detti pazienti²⁶⁷.

151. Lo studio retrospettivo dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese e lo studio retrospettivo dell'ospedale olandese Casinius Wilhelmina di Nimega sono costati a Sigma Tau, rispettivamente, [100.000-200.000] euro²⁶⁸ e [100.000-200.000] euro²⁶⁹, per un totale di [300.000-400.000] euro, a cui potrebbero aggiungersi [200.000-300.000] euro corrispondenti alla *royalty* prevista nel contratto stipulato tra Sigma Tau Research Switzerland S.A. e l'AOU Senese²⁷⁰.

152. L'impresa ha inoltrato la domanda di AIC il 14 settembre 2015²⁷¹. Dalla documentazione ispettiva emerge che nell'ambito della procedura di attribuzione dell'AIC, nel settembre 2016 il *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) dell'EMA, nel dare parere positivo alla richiesta di AIC, ha ritenuto che il *CDCA Sigma Tau* non fosse "simile", ai

quello olandese, in ragione delle esclusiva di cui godeva Sigma Tau su tali dati ("Require EU case studies to support EU filing and ST has exclusive agreement with [F.] and potentially [V.] to have access to their case studies so Retrophin could not use these major centres" (v. doc. 78.249).

²⁶⁵ V. doc. 22.7.117, 78.41, 78.224, 78.227 e 78.237.

²⁶⁶ V. doc. 133.

²⁶⁷ V. doc. 72.1, dal quale emerge che in termini di campione dei pazienti, i due studi retrospettivi sono i più ampi; nel *dossier* di rimborsabilità è altresì citato uno studio spagnolo con un campione di pazienti paragonabile a quelli dei due studi olandese e italiano, ma comunque inferiore (23 pazienti). I campioni degli altri studi sono nettamente inferiori. Cfr. anche doc. 140.3.

²⁶⁸ V. doc. 6.8.

²⁶⁹ V. docc. 78.222, 78.223, 78.237 e 78.387.

²⁷⁰ V. doc. 141.

²⁷¹ V. EMA, *Assessment Report*, cit..

sensi dell'art. 8, par. 1, del Regolamento CE n. 141/2000²⁷², né al *Kolbam*® né all'*Orphacol*®²⁷³, date la diversità strutturale tra il CDCA e l'acido colico, la loro diversa modalità di azione e la conseguente loro diversa azione biochimica, evidenziate da Sigma Tau nel corso della procedura²⁷⁴. Il giudizio di non similarità ha dunque consentito all'impresa di non subire gli effetti preclusivi legati alla *market exclusivity* di cui già godevano il *Kolbam*® e l'*Orphacol*® (cfr. par. 41 *supra*).

153. Inoltre, dopo un primo parere negativo dell'ottobre 2016²⁷⁵, a seguito del ricorso presentato da Sigma Tau (già divenuta Leadiant), nel febbraio 2017 il *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) dell'EMA ha infine ritenuto che i requisiti previsti per la designazione orfana permanessero e ha confermato lo *status* di farmaco orfano per il CDCA²⁷⁶, fondando tale decisione sulle evidenze cliniche addotte dalla medesima impresa circa il possesso da parte del CDCA di "effetti benefici significativi", specialmente sul piano neurologico, rispetto all'acido colico, contenuto nel *Kolbam*® e nell'*Orphacol*®²⁷⁷.

²⁷² Per la nozione di similarità v. par. 41 *infra* nel testo e relativa nota a piè di pagina.

²⁷³ V. EMA, *Assessment Report*, cit..

²⁷⁴ V. docc. 78.176 ("structurally they differ in terms of the number of hydroxyl group substituents of the nuclear steroid backbone. CA is a trihydroxylated while CDCA is dihydroxylated. It is indeed known that even small structural differences in structural features, such as is the case between chenodeoxycholic acid and cholic acid can lead to major differences in biochemical activity"), 78.352, 78.53 e 78.351. Si noti che nell'aprile 2016 il CHMP dell'EMA si stava orientando, viceversa, verso un giudizio di similarità tra CDCA e acido colico (v. doc. 78.176), ribaltato grazie alle argomentazioni addotte da Sigma Tau fondate sulle diversità tra le due molecole indicate nel testo.

²⁷⁵ Nel *meeting* del 4-6 ottobre 2016 il COMP dell'EMA aveva rilasciato un parere negativo circa il mantenimento della designazione orfana ritenendo che la superiorità del CDCA rispetto all'acido colico non fosse stata sufficientemente dimostrata da Sigma Tau. In particolare, secondo l'EMA, Sigma Tau non avrebbe dimostrato attraverso degli studi scientifici comparativi che il CDCA effettivamente possedeva un "*significant benefit*" rispetto all'acido colico. Nel gennaio 2017 Sigma Tau ha proposto appello avverso tale parere, adducendo la superiorità del CDCA rispetto all'acido colico tramite un'analisi comparativa di tipo qualitativo degli effetti delle due molecole. V. doc. 22.7.8, 22.7.49, 22.7.105, 78.235, 78.366, 78.391, 78.392, 78.405, 78.407. V. anche www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-comp-meeting-4-6-october-2016_en.pdf e www.ema.europa.eu/documents/minutes/minutes-comp-meeting-17-19-january-2017_en.pdf.

²⁷⁶ V. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-chenodeoxycholic-acid_en.pdf e doc. *Timelines for publishing of EPAR for CDCA*.

²⁷⁷ V. docc. 78.405 e 78.373 e 22.7.105. Cfr. la decisione del COMP/EMA/39662/2017 Rev. 1 del 22 giugno 2017, disponibile su https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-chenodeoxycholic-acid_en.pdf, di mantenere lo *status* di orfano dove, infatti, si afferma: "*that the claim of a significant benefit of Chenodeoxycholic acid sigma-tau in inborn errors in primary bile acid synthesis is justified because data show that patients with a type of inborn error in primary bile acid synthesis called cerebrotendinous xanthomatosis (CTX) show neurological improvements when treated with this medicine which have not been seen with cholic acid in the treatment of this disease. [...] Therefore, although other methods for the treatment of this condition have been authorised in the EU, the COMP concluded that Chenodeoxycholic acid sigma-tau is of significant benefit to patients affected by inborn errors in primary bile acid synthesis*".

154. L’AIC dell’*Acido Chenodesossicolico Sigma Tau®* è stata rilasciata a Sigma Tau Arzneimittel GmbH il 10 aprile 2017. Pertanto, secondo quanto riportato nel registro comunitario, i 10 anni di *market exclusivity* scadono il 12 aprile 2027.

155. Data la difficoltà di dimostrare in maniera esaustiva il profilo di sicurezza ed efficacia del farmaco²⁷⁸ per le ragioni suesposte, l’AIC per il farmaco orfano è stata attribuita dalla Commissione europea “in circostanze eccezionali”²⁷⁹, vale a dire subordinatamente all’imposizione all’impresa titolare dell’obbligo di raccogliere dati sulla sicurezza e l’efficacia del trattamento a lungo termine dei pazienti affetti da CTX e di inviarne i risultati entro il 2022 (e poi ogni 5 anni). Tale rilascio condizionato supplisce l’assenza di dati clinici completi a supporto della domanda di AIC da parte dell’impresa istante.

156. Il 12 maggio 2017 il farmaco orfano è stato rinominato *Acido Chenodeossicolico Leadiant®*. Il 31 maggio 2017 la relativa AIC è stata trasferita da Sigma Tau Arzneimittel GmbH a Leadiant GmbH, società del gruppo *ex* Sigma Tau di nuova costituzione (su cui v. meglio sez. III.5.7.ii *infra*)²⁸⁰.

157. Il 12 giugno 2017 anche la designazione orfana definitiva dell’*Acido Chenodesossicolico Leadiant®* è stata trasferita da Sigma Tau Arzneimittel GmbH a Leadiant GmbH²⁸¹.

III.5.7 La strategia di differenziazione del CDCA Leadiant® dallo Xenbilox®

158. La documentazione acquisita agli atti evidenzia che al fine di lanciare il nuovo farmaco orfano sul mercato e supportare la prefigurata politica di prezzo (cfr. sez. III.5.4 *supra*), Sigma Tau ha posto in essere una strategia di differenziazione dello stesso dallo *Xenbilox®*²⁸² che si è dispiegata attraverso due linee d’azione strettamente collegate l’una con l’altra: il ritiro dello *Xenbilox®* dal mercato tedesco prima del lancio del *CDCA Leadiant®*, e la

²⁷⁸ Come confermato dall’esperto consultato da Leadiant medesima, la cui opinione è contenuta nel doc. 138.4.13.

²⁷⁹ Ai sensi dell’art. 14, comma 8, del Regolamento CEn. 726/2004. V. EMA, *Assessment report*, cit. pp. 35 e 39. V. la decisione della Commissione europea C(2017)2488 (final) del 10 aprile 2017.

²⁸⁰ V. la decisione della Commissione europea C(2017)3894 del 31 maggio 2017.

²⁸¹ Cfr. la decisione della Commissione europea C(2017)4087 (final) dell’8 giugno 2017 disponibile su <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o1406.htm>.

²⁸² V. doc. 78.57, risalente al 2015, dove si fa riferimento alla differenziazione commerciale dei due prodotti (“*brand differentiation*”).

creazione di una nuova società, diversa da Sigma Tau Arzneimittel GmbH, ovvero Leadiant GmbH, alla quale attribuire l'AIC del farmaco orfano.

i) *Il ritiro dello Xenbilox® dal mercato tedesco e dagli altri mercati nazionali*

159. La decisione di procedere al ritiro dello *Xenbilox®* dal mercato tedesco è stata valutata nei primi mesi del 2014²⁸³, e poi considerata con maggiore determinazione nel settembre 2014, subito dopo che l'impresa aveva richiesto la designazione orfana preliminare per il CDCA (cfr. par. 117 *supra*), dato che le consulenze commissionate indicavano chiaramente che il desiderato aumento di prezzo non sarebbe stato possibile senza il ritiro dello *Xenbilox®* dal mercato²⁸⁴. Anche in questo caso l'identità tra il principio attivo del farmaco orfano e quello del farmaco *off label*, infatti, avrebbe fatto scattare la moratoria dei prezzi e avrebbe obbligato l'impresa a rifondere alle assicurazioni sanitarie tedesche la differenza tra il prezzo di rimborso attualmente approvato per lo *Xenbilox®* e il prezzo del futuro farmaco orfano (sotto forma di sconto sul prezzo), ostacolando l'obiettivo di massimizzazione dei ricavi che l'impresa si era prefissata di raggiungere²⁸⁵. Un aumento di prezzo, e più in generale la libertà di fissarlo, sarebbe stato viceversa praticabile in Germania solo se il farmaco orfano fosse stato qualificato come un prodotto che, sotto il profilo commerciale e regolatorio, potesse essere considerato come nuovo rispetto allo *Xenbilox®*²⁸⁶.

160. Date le molteplici implicazioni di tale strategia, l'impresa ha portato avanti l'operazione di ritiro gestendola in maniera accurata²⁸⁷. Da un lato,

²⁸³ V. doc. 96.83 (“*For Xenbilox we have no intention to touch the current MA. The plan is to submit an ODD and later a CTX file in STUK name. After approval we withdraw German product MA. Still this is not yet a plan just an intention chart (before implementation we need to check a few things namely if there are other active MAs in EU that could easily jeopardize our future pricing)*”).

²⁸⁴ V. doc. 22.7.17 (“*[...] In some countries a further price increase may only be possible with combination of current licence withdrawal, approval in CTX and rebranding*”).

²⁸⁵ V. doc. 22.7.17 (“*[...] Xenbilox currently costs 36€ per tablet, 3 capsules per day would cost less than treatment with cholic acid. In Germany there is a de facto price freeze. The statutory sickness funds will charge the net price increase back from the manufacturer, Sigma Tau GmbH in Germany (the PZN of the drug is 5484764). Thus Sigma Tau will not benefit from any price increase (including the last one) to Xenbilox*”).

²⁸⁶ V. doc. 22.7.17 (“*An (effective) price rise may be possible as follows. With a new approval for a new indication, a new brand name and a new PZN [il numero di AIC in Germania. N.d.r] there would be free pricing. Since the drug substance/active pharmaceutical ingredient is not new, there would not be an automatic mandatory requirement to submit a benefit dossier and have it evaluated (AMNOG)*”).

²⁸⁷ V. docc. 78.80, 78.92 e 78.244, all. “AP1122 CDCA Pricing Study Results 22nd oct 2015 V3F updated 27 November 2015” (“*Withdrawal of Xenbilox: Needs to be well managed*”).

infatti, il ritiro dello *Xenbilox*® dal mercato appariva utile a far ritenere che il farmaco orfano fosse considerato come nuovo e a evitare quindi un ancoraggio del suo prezzo di rimborso a quello del medicinale *off label*²⁸⁸; dall'altro lato, tuttavia, se il farmaco orfano fosse risultato nuovo, esso sarebbe stato sottoposto alla procedura di valutazione²⁸⁹ da parte delle autorità di regolazione tedesche del valore terapeutico aggiunto²⁹⁰, che l'impresa voleva inizialmente evitare²⁹¹.

161. Successivamente l'impresa ha valutato l'ipotesi di sottoporre il farmaco orfano a detta procedura di valutazione del valore terapeutico aggiunto, in quanto essa si era resa conto che anche nel caso in cui lo *Xenbilox*® fosse stato ritirato dal mercato, le norme sul prezzo dei farmaci di nuova introduzione sul mercato e di proprietà di imprese che hanno precedentemente commercializzato farmaci con la medesima sostanza attiva e con una forma farmaceutica comparabile²⁹² avrebbero comunque legato il prezzo di rimborso del farmaco orfano a quello del vecchio medicinale *off label*²⁹³. Se, invece, essa fosse riuscita a dimostrare che il farmaco orfano possedeva un valore terapeutico aggiunto rispetto allo *Xenbilox*®, avrebbe potuto sganciarsi dal prezzo di rimborso di quest'ultimo medicinale e non dover concedere lo sconto alle assicurazioni sanitarie²⁹⁴.

162. Cionondimeno, l'esito di tale procedura, secondo un consulente esterno, rimaneva incerto, *inter alia* data l'assenza di studi prospettici da addurre a supporto. In particolare, il consulente suggeriva all'impresa di richiedere l'attivazione della procedura di valutazione solo laddove essa fosse effettivamente convinta di poter dimostrare un significativo valore terapeutico aggiunto che giustificasse il prefigurato aumento di prezzo che l'impresa

²⁸⁸ Cfr. doc. 96.171.

²⁸⁹ V. docc. 78.379 e 96.171.

²⁹⁰ Ai sensi della Legge per la Riforma del Mercato dei Farmaci ("*Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz*", o AMNOG), in vigore dal 1° gennaio 2011, i prezzi al pubblico dei farmaci sono liberamente definiti dalle imprese al momento del lancio. Tuttavia, ai fini della definizione del prezzo di rimborso, che è per contro negoziato, il Comitato Federale ("*Gemeinsamer Bundesausschuss*" o G-BA) e l'Istituto per la qualità e l'efficienza nell'assistenza sanitaria ("*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*" o IQWiG) hanno il compito valutare il valore terapeutico aggiuntivo di tutti medicinali di nuova autorizzazione, ovvero introdotti sul mercato tedesco a partire dal 2011. Se viene dimostrata l'esistenza di un valore aggiunto, l'Associazione federale centrale dei fondi di assicurazione sanitaria e l'impresa farmaceutica negoziano il prezzo di rimborso del nuovo farmaco che verrà pagato dai fondi di assicurazione sanitaria. Ciò assume la forma di uno sconto sul prezzo al dettaglio originariamente fissato dall'impresa. V. docc. 96.41 e 96.167.

²⁹¹ V. docc. 96.41 e 96.167.

²⁹² Cfr. § 130a (1a) SGB V.

²⁹³ V. doc. 78.80 ("*[...] central negotiation with insurers not required, although individual insurers may request separate negotiations. Anti-Avoidance Regulation will tie price to latest Xenbilox price, and possibly to that prior to the latest price freeze (effective date 1 August 2009)*").

²⁹⁴ V. docc. 78.379, 96.171 e 96.183.

intendeva applicare per il farmaco orfano (all'epoca 10.000 euro a confezione)²⁹⁵. In caso contrario, egli suggeriva di chiedere conferma formale all'autorità competente circa il fatto che la procedura di valutazione non fosse applicabile al farmaco orfano²⁹⁶.

163. La non obbligatorietà della procedura di valutazione del valore terapeutico aggiunto del farmaco orfano è stata comunicata nel dicembre 2015 dall'autorità tedesca preposta, alla quale si era rivolta Sigma Tau con una richiesta di chiarimenti inviata alla fine di ottobre 2015²⁹⁷. Ciò proprio in quanto il farmaco non era nuovo e conteneva il medesimo principio attivo di un medicinale già esistente. Di conseguenza, nonostante il pianificato ritiro dello *Xenbilox*®, il farmaco orfano sarebbe ricaduto nell'alveo della moratoria dei prezzi e avrebbe costretto Sigma Tau a restituire ai fondi di assicurazione sanitaria la differenza tra il prezzo di lancio del farmaco orfano e il prezzo di rimborso dello *Xenbilox*®²⁹⁸.

164. Tuttavia, la moratoria dei prezzi non sarebbe stata applicabile se al momento del lancio del farmaco orfano sul mercato tedesco, oltre alla non reperibilità dello *Xenbilox*® nel listino ufficiale, la titolare dell'AIC del nuovo farmaco orfano fosse stata una società diversa da quella titolare dei diritti di distribuzione dello *Xenbilox*®²⁹⁹ (su cui v. la sez. seguente).

165. Perciò la pianificazione del ritiro dello *Xenbilox*® dal mercato tedesco è proseguita anche nei mesi successivi³⁰⁰ e nel maggio 2016 l'impresa ha deciso che lo *Xenbilox*® sarebbe stato ritirato nel momento in cui fosse stato perfezionato il lancio del nuovo prodotto, il quale a sua volta dipendeva dal momento in cui l'impresa avrebbe ottenuto l'AIC sul farmaco orfano³⁰¹.

166. A settembre 2016, dopo aver ottenuto il parere positivo del COMP dell'EMA sulla richiesta di AIC per il farmaco orfano, Sigma Tau ha iniziato a definire in maniera più concreta la strategia di ritiro, identificando per la prima volta una tempistica precisa, ancorché non definitiva: l'impresa ha deciso di dare avvio alla procedura di ritiro dello *Xenbilox*® alla fine del mese di settembre 2016, soddisfacendo gli ultimi ordini a ottobre 2016, e di concluderla tra aprile e maggio 2017, ritirando le eventuali confezioni ancora

²⁹⁵ V. doc. 78.379.

²⁹⁶ V. docc. 78.379.

²⁹⁷ V. docc. 78.379, 96.171 e 96.183.

²⁹⁸ V. docc. 96.187 e 78.379.

²⁹⁹ V. doc. 96.187.

³⁰⁰ V. doc. 96.73 e 96.107.

³⁰¹ V. docc. 78.374 e 96.131.

in commercio³⁰². A metà ottobre 2016 Sigma Tau ha venduto lo *stock* esistente dello *Xenbilox*® al grossista Juers Pharma che ha continuato a vendere il prodotto ai clienti finali fino al ritiro definitivo del farmaco dal mercato³⁰³.

167. Nella documentazione già citata si fa riferimento anche alle ragioni, già identificate in altre occasioni, che avrebbero dovuto supportare la decisione di ritiro dello *Xenbilox*® dal mercato tedesco³⁰⁴. Tali ragioni emergono da un documento più risalente, del settembre 2015, nel quale si stabilisce che il ritiro sarebbe stato giustificato dal fatto che l'indicazione terapeutica originaria, la cura dei calcoli biliari, non aveva più un mercato, essendo oramai invase terapie molto più efficaci³⁰⁵. Tuttavia, dalla corrispondenza interna all'impresa della seconda metà di maggio 2017, emerge che la vera ragione del ritiro dello *Xenbilox*® dal mercato era strategica (“*I confirm that Xenbilox is only recalled locally in Germany. It is recalled only for strategic reasons, not for a quality or a safety reason*”³⁰⁶), ovvero funzionale a evitare che al momento della negoziazione del prezzo del farmaco orfano le autorità competenti potessero fare riferimento allo *Xenbilox*®, come era stato paventato più volte nella documentazione più sopra citata.

168. Tra marzo e aprile 2017 l'impresa ha altresì deciso di richiedere la cancellazione dello *Xenbilox*® dal listino ufficiale dopo la conclusione della procedura di ritiro dello *Xenbilox*® dal mercato, ovvero nella prima metà di maggio 2017, per ottenerla tra la fine di maggio e l'inizio di giugno 2017³⁰⁷. Subito dopo è stato richiesto l'inserimento del farmaco orfano nel listino ufficiale³⁰⁸. Ciò ha evitato che i due prodotti, lo *Xenbilox*® e il farmaco orfano, coesistessero formalmente sul mercato³⁰⁹.

³⁰² V. docc. 78.10, 78.12, all., 78.161, 96.185, 96.49 e 96.227.

³⁰³ V. docc. 105 e 138.4.1.

³⁰⁴ V. doc. 96.49 e 96.227.

³⁰⁵ V. doc. 96.145, 96.41, 96.167 e 96.85 (“*It would be important to had that the number of CTX patients in Germany is very low – estimated to be less than 20 patients, currently. Therefore, it is no longer viable to have Xenbilox commercially available for such a small patients population. Basically, making the case that we are operating at a financial loss and we cannot continue to supply the drug, hence the need for a centralized procedure and launching a new product.*”)

³⁰⁶ V. doc. 96.57.

³⁰⁷ V. docc. 78.81 e 78.161.

³⁰⁸ V. docc. 96.49 e 96.227.

³⁰⁹ V. docc. 78.244, all. “*Pricing Strategy for CDCA_15FEB2017*” e all. “*AP1122 CDCA Pricing Study Results 22nd Oct V3F updated 27 November 2015.pdf*”, 78.249 dal quale emerge che la società di consulenza alla quale si era rivolta l'impresa suggeriva di lasciare lo *Xenbilox*® sul mercato fino all'introduzione del farmaco orfano; tuttavia, l'impresa non era d'accordo (“*Xenbilox could remain on the market until a number of EU launches in order to maintain patient supply However, ST does not want Xenbilox to co-exist on the market with CDCA and intends to remove Xenbilox from the German market prior to first CDCA launch*”), 78.262 (“*Xenbilox and the new CDCA Leadiant will not co-exist in the market*”) e 96.185.

169. Sigma Tau (oramai divenuta Leadiant) non ha viceversa chiesto anche la revoca dell’AIC dello *Xenbilox*®³¹⁰. La revoca definitiva dell’AIC dello *Xenbilox*® è stata chiesta alle autorità di regolazione tedesche solo a giugno 2019³¹¹.

170. La documentazione ispettiva indica che la strategia volta ad evitare la compresenza sul mercato dello *Xenbilox*® e del *CDCA Leadiant*® ha giocato un ruolo nelle procedure di negoziazione avviate dinanzi alle altre autorità di regolazione nazionale³¹², inclusa l’AIFA (cfr. parr. 197, 199 e 203 *infra*)³¹³.

ii) *La creazione di una nuova società di diritto tedesco che assumesse la titolarità dell’AIC sul farmaco orfano*

171. Da alcuni documenti dell’inizio del 2016 emerge che l’impresa aveva deciso di creare una nuova società in Germania (Leadiant GmbH). In una presentazione dell’epoca, l’impresa ha svolto una valutazione dei vantaggi e degli svantaggi di tale scelta, giungendo alla conclusione che diversi erano gli aspetti positivi che ne derivavano: tra questi, la possibilità di ottenere il prezzo desiderato per il futuro farmaco orfano³¹⁴.

172. Il documento del marzo 2016 già citato esplicita il legame tra la creazione della nuova società e i riflessi di tale decisione sul prezzo del futuro farmaco orfano: secondo l’impresa, né Sigma Tau Rare Disease Ltd., titolare dell’AIC sullo *Xenbilox*® in quel momento, né Sigma Tau Arzneimittel GmbH, precedente titolare dell’AIC dello *Xenbilox*®, avrebbero potuto essere titolari dell’AIC del nuovo farmaco orfano, senza che le autorità competenti facessero riferimento al prezzo di rimborso del primo farmaco

³¹⁰ V. docc. 96.49, 96.227 e 138.4.1. L’impresa ha infatti deciso di attendere che, in base alla c.d. *sunset clause*, l’AIC dello *Xenbilox* decadesse automaticamente allo spirare dei tre anni dalla cessazione della vendita del medicinale (ottobre 2019). La c.d. *sunset clause*, o clausola di decadenza, è definita all’art. 14 del Regolamento (CE) n. 726/2004 e all’art. 24 della Direttiva 2001/83/CE. Essa prevede che l’autorizzazione all’immissione in commercio di un medicinale autorizzato per via centralizzata cessa di essere valida se: *i*) il medicinale non viene immesso in commercio entro tre anni dalla data dell’autorizzazione concesso o, *ii*) nel caso in cui un medicinale precedentemente immesso sul mercato non sia più effettivamente presente sul mercato per tre anni consecutivi. L’equivalente disposizione normativa applicabile nell’ordinamento tedesco è il § 31 (1) No. 1 AMG.

³¹¹ V. doc. 138.4.1.

³¹² V. doc. 78.329 (“*If a rebranding process is implemented in Germany, and the manufacturer of both drugs remains the same (Sigma Tau), Spanish authorities will try to use the previous price of Xenbilox as an external reference price instead of the new branded product’s price. However, Xenbilox has not received a formal price from the Spanish authorities, thereby avoiding a formal ability to act as a reference. Sigma Tau can argue the product is different because it has a new indication unrelated to the previous one, and that research activities have been conducted to prove the efficacy and safety of this new orphan indication*”).

³¹³ V. doc. 108.

³¹⁴ V. docc. 22.7.50.

nell'attribuzione del prezzo di rimborso del secondo. Da qui la necessità di creare una nuova entità, controllata da Sigma Tau Rare Disease Ltd. (*“As we discussed before we will need a newco in Germany because neither ST GmbH nor STRDL can be MA holders and/or distributors of the new CDCA without an immediate reference to the old Xenbilox® price. A name change is not enough. This must be a new pharmaceutical entrepreneur (new numbers, register, etc). However the newco can be fully owned by STRDL”*³¹⁵).

173. Nel novembre 2016, quando Sigma Tau Rare Disease Ltd. si accingeva a cambiare la propria denominazione in Leadiant Biosciences Ltd. (nel dicembre 2016)³¹⁶, internamente all'impresa sorgevano dubbi in relazione all'opportunità che anche lo *Xenbilox®* risultasse di proprietà di una società del gruppo Leadiant, ancorché diversa dalla filiale tedesca medesima. Si temeva, in altri termini, che notificare alle autorità regolatorie britanniche il cambiamento del nome del titolare dell'AIC sullo *Xenbilox®* da Sigma Tau Rare Disease Ltd. a Leadiant Biosciences Ltd. avrebbe ricondotto i due prodotti, *Xenbilox®* e il farmaco orfano, nell'ambito dello stesso gruppo societario e avrebbe portato le autorità regolatorie tedesche ad associarli nell'ambito della procedura di attribuzione del prezzo di rimborso al farmaco orfano. In tal modo sarebbero stati vanificati gli sforzi legati alla creazione di una nuova società di diritto tedesco, funzionale a realizzare i profitti derivanti dall'introduzione in Germania del farmaco orfano ad un prezzo maggiore rispetto a quello praticato per lo *Xenbilox®*³¹⁷.

174. Tuttavia, la discussione interna si è conclusa nel marzo 2017 nel senso che l'esistenza di un rapporto di controllo tra Leadiant Biosciences Ltd. e Leadiant GmbH non avrebbe messo in dubbio l'autonomia di quest'ultima ai sensi del diritto tedesco³¹⁸.

175. Nell'agosto 2017 l'associazione delle assicurazioni sanitarie tedesche ha inviato una comunicazione a Leadiant GmbH con la quale si affermava che al caso di specie fosse applicabile quanto disposto dalla moratoria dei prezzi per i farmaci di nuova introduzione sul mercato e di proprietà di imprese che

³¹⁵ V. doc. 96.79.

³¹⁶ V. doc. 28.2.96.

³¹⁷ V. doc. 96.153 (*“I'm not quite sure whether it is a good idea to transfer Xenbilox to Leadiant. As far as I did understand the situation around the pricing issue with CDCA we should not mix up the MAH for Xenbilox with the MAH of CDCA. As the German Leadiant and the UK Leadiant are a so called group of companies I assume if we transfer the Xenbilox license to a Leadiant company that we then jeopardize all our effort to set up a new company to get a high price for CDCA”*).

³¹⁸ V. doc. 96.117 (*“And remember in the UK we are not creating a new company but simply changing the name of the current one so there is no transfer but a change in name of the MAH”*). V. anche docc. 96.49, 96.153 e 96.185.

hanno precedentemente commercializzato farmaci con la medesima sostanza attiva e con una forma farmaceutica comparabile, e si chiedeva uno sconto sul prezzo pari alla differenza tra tale prezzo e il prezzo di rimborso del farmaco precedentemente commercializzato, lo *Xenbilox*®, pari a 660 euro a confezione³¹⁹.

176. Tra agosto e settembre 2017 Sigma Tau e l'associazione hanno avuto alcuni scambi di corrispondenza nei quali l'impresa sottolineava che Leadiant GmbH era una nuova società e non uno *spin off* o il successore di Sigma Tau Arzneimittel GmbH, dalla quale essa non aveva acquisito alcun *asset*, diritto o obbligazione. Pertanto, le due società avrebbero dovuto essere considerate diverse e indipendenti. Parimenti essa affermava che il farmaco orfano era un farmaco nuovo e non lo *Xenbilox*® con un nuovo nome commerciale³²⁰.

177. La documentazione agli atti mostra che l'impresa è riuscita a convincere l'associazione delle assicurazioni sanitarie della correttezza della propria tesi e a evitare che essa chiedesse uno sconto, in sede di definizione del prezzo di rimborso del farmaco orfano, facendo riferimento al più basso prezzo dello *Xenbilox*®³²¹.

III.5.8 Le reazioni del mercato al prezzo del farmaco orfano in Germania e in altri Paesi europei

178. Da alcuni documenti interni all'impresa emerge la consapevolezza di Leadiant circa la contrarietà del regolatore tedesco per il prezzo con il quale il farmaco orfano era stato lanciato sul mercato³²², pari a circa [20.000-30.000] euro a confezione³²³, soprattutto a fronte della percezione dell'operazione commerciale come una mera attività di "*repurposing*"³²⁴.

179. La reazione negativa che ha accolto il prezzo con il quale il farmaco orfano è stato lanciato in Germania si è manifestata anche sulla stampa, alle cui richieste di spiegazione Sigma Tau ha risposto facendo leva sulla diversità tra il *CDCA Leadiant*® e lo *Xenbilox*®, registrato per il trattamento di una

³¹⁹ V. doc. 96.65.

³²⁰ V. doc. 96.65, 96.196, 96.113 e 96.169. Analoghe argomentazioni sono state preparate dall'impresa in un documento del settembre 2017, contenente le risposte da fornire alle potenziali domande della stampa tedesca circa le ragioni del prezzo elevato con il quale il farmaco orfano era stato introdotto in Germania. V. doc. 22.7.16, all. "170908_EN_QA Leadiant V5".

³²¹ V. docc. 22.7.63 e 78.144.

³²² V. doc. 96.19.

³²³ V. docc. 78.244, all. "Pricing Strategy for CDCA_15FEB2017", 78.91 e 96.121.

³²⁴ V. doc. 78.225 ("*Stakeholder perception of transition from Xenbilox to CDCA Leadiant. [...] Payers might take CDCA Leadiant as an example of repurposing not being acceptable, even under ODD*").

diversa patologia, dalla quale erano affetti molti più pazienti, e sul fatto che Leadiant aveva dovuto sostenere significativi costi di ricerca e sviluppo e di registrazione del farmaco orfano³²⁵.

180. Pur in tale complicato contesto istituzionale, l'impresa ha ritenuto utile mantenere il farmaco orfano sul mercato tedesco ad un prezzo elevato, in quanto tale prezzo, almeno per il primo anno in cui l'impresa aveva libertà di sceglierne il livello, avrebbe costituito un riferimento per la negoziazione negli altri Paesi europei³²⁶.

181. Altri documenti acquisiti agli atti danno conto della reazione altrettanto negativa di alcuni *stakeholder*, espressione della domanda del farmaco, ai prezzi proposti da Leadiant in vari Paesi dell'Unione Europea per il lancio del *CDCA Leadiant*®.

182. Un documento dell'ottobre 2017, in particolare, dà evidenza della reazione negativa dei medici austriaci al prezzo del farmaco orfano³²⁷.

183. Altresì, una lettera dell'aprile 2018 inviata dal Ministero della Salute olandese al Presidente della Camera dei Rappresentanti degli Stati Generali contiene una valutazione negativa del prezzo del farmaco orfano, alla luce del relativo investimento in innovazione effettuato. In particolare, il Ministro riteneva che il prezzo annuo di 160.000-220.000 euro proposto da Leadiant alle assicurazioni olandesi fosse inappropriato rispetto all'attività svolta dall'impresa ai fini dell'ottenimento della designazione orfana, basata sulla mera ricognizione della letteratura scientifica e sull'aver commissionato due studi retrospettivi che mostravano l'effetto del farmaco sulla malattia, attività considerate utili ma non "rivoluzionarie" e tali da meritare la remunerazione economica richiesta dall'impresa³²⁸.

III.5.9 L'introduzione dell'Acido Chenodeossicolico Leadiant in Italia e la negoziazione del prezzo con l'AIFA

184. In relazione all'introduzione del farmaco orfano nel mercato italiano, la documentazione agli atti evidenzia che nella prima metà del 2016 l'impresa si stava preparando a un incontro preliminare con l'AIFA da tenersi nel giugno 2016, in vista dell'inizio della procedura di negoziazione sul prezzo in Italia. Da un documento in particolare emerge che l'impresa ha dato istruzioni ad

³²⁵ V. docc. 96.31 e 22.7.16, all. "170908_EN_QA Leadiant V5".

³²⁶ V. doc. 96.19.

³²⁷ V. doc. 96.24.

³²⁸ V. doc. 96.77.

una società di consulenza, che l'ha assistita nel corso della negoziazione, circa le informazioni da indicare nel *dossier* di rimborsabilità del farmaco orfano: questo doveva essere descritto, non come un farmaco basato su un principio attivo noto con una nuova indicazione terapeutica, ma come un farmaco completamente nuovo per il mercato italiano³²⁹. Parimenti un altro documento del medesimo periodo (giugno 2016) indica che l'impresa intendeva muoversi “*in Italia, evitando accuratamente di creare [...] collegamenti col nome Sigma-Tau*”³³⁰.

185. Per tale ragione l'impresa si preoccupava, ad esempio, di evitare che, a ridosso dell'inizio della procedura di negoziazione del prezzo del farmaco orfano con l'AIFA, gli ospedali non richiedessero all'Agenzia l'accesso al c.d. Fondo Nazionale AIFA 5%³³¹ per l'acquisto dello *Xenbilox*®, ma lo richiedessero piuttosto per il nuovo farmaco orfano di prossima introduzione sul mercato³³².

186. Nel marzo 2017 l'impresa ha iniziato a raccogliere le informazioni necessarie per inserire nel *dossier* di rimborsabilità da presentare all'AIFA non solo i dati relativi agli investimenti in ricerca e sviluppo effettuati in Italia nel triennio 2014-2016, ma anche quelli relativi ad altri medicinali, diversi e non correlati al CDCA³³³. La ricerca ha condotto all'identificazione, nell'ambito di questi investimenti complessivi, di un ammontare di costi relativi al progetto di registrazione del farmaco orfano in Italia che – con esclusione del

³²⁹ V. docc. 78.172 e 78.291 (“*new indication of a known compound. OK? No, not ok. I understand your comment about this being strange, but in fact this is a 1st registration of a new pharmaceutical product in Italy. Let us keep it like that, because this is something we can argue from a Legal standpoint. We should state it as is and not mention the compounding if we do not have to*”).

³³⁰ V. doc. 78.95.

³³¹ La legge istitutiva dell'AIFA dispone un fondo nazionale per l'impiego di farmaci orfani per le malattie rare e di medicinali che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie (art. 48, comma 19, lettera a, del D.L. 30 settembre 2003 n. 269 convertito dalla legge n. 326 del 24 novembre 2003). Tale fondo è alimentato dal 5% delle spese annuali per le attività di promozione delle aziende farmaceutiche. Le istanze di accesso al fondo vengono inoltrate all'AIFA, tramite le Regioni, dai Centri di riferimento che hanno in cura i malati, o da strutture specialistiche individuate dalle Regioni, con la definizione della diagnosi e del piano terapeutico.

³³² V. doc. 22.7.150, dal quale emerge che un ospedale italiano, il BESTA, il quale nel marzo 2017 intendeva acquistare lo *Xenbilox*® e chiedere l'accesso al Fondo Nazionale AIFA 5%: l'impresa ipotizzava quindi di fornire gratuitamente il farmaco orfano all'ospedale per evitare che chiedesse l'accesso al Fondo per lo *Xenbilox*® e per preparare i rapporti che avrebbero consentito la vendita del *CDCA Leadiant*® in futuro o comunque di richiedere l'accesso al Fondo per il prezzo proposto all'AIFA, e doc. 78.90. Analogamente l'Azienda Ospedaliero Universitaria Senese intendeva presentare la medesima domanda (v. doc. 78.86).

³³³ V. docc. 78.420 (“*The P&R dossier that Dario and Lucia are assembling for AIFA must include the R&D investments that the “Company or Group” has sustained in the last three years in Italy and asked me some support on this. R&D costs independently of the specific product (CDCA in this case) and of the Applicant (e.g Germany) can be indicated. They refer generically to the Leadiant Group and to R&D projects and for this reason we can also include costs sustained in Italy for example on Heparanase (which I have) or other projects*”) e 78.168.

prezzo pagato all'Università di Siena per lo svolgimento dello studio retrospettivo – risultava pari a circa [100.000-200.000] euro³³⁴.

187. A fine maggio 2017 il *Chief Financial Officer* (CFO) dell'impresa altresì ha indicato che gli investimenti in ricerca e sviluppo complessivi effettuati in Italia da Sigma Tau/Leadiant tra il 2014 e il 2017, relativi anche a prodotti diversi dal CDCA, ammontavano a circa [2-3] milioni di euro (di cui [100.000-200.000] euro relativi al CDCA)³³⁵.

188. Nel frattempo l'impresa, aspettandosi delle discussioni difficili con le autorità nazionali in relazione al prezzo che essa intendeva chiedere per il farmaco orfano rispetto agli investimenti effettuati per il suo sviluppo³³⁶, in vista della procedura di negoziazione da avviare presso l'AIFA, ha verificato anche l'ammontare dei costi esterni fino ad allora sostenuti per il progetto CDCA a livello globale, arrivando così a stabilire in maniera dettagliata (voce per voce) che questi, per gli anni 2014-2017, fossero pari a circa [10-20] milioni di euro³³⁷. Di questi, solo una minima parte è effettivamente classificabile come investimenti in ricerca e sviluppo³³⁸. Altri documenti agli atti, interni all'impresa, e risalenti agli anni 2014-2017, danno conto delle stime dei costi in ricerca e sviluppo, non particolarmente significativi, che l'impresa aveva sostenuto o contava di sostenere per il lancio del farmaco orfano sul mercato europeo³³⁹.

189. La richiesta di rimborsabilità e di classificazione dell'*Acido Chenodesossilico Leadiant*® è stata presentata all'AIFA da Leadiant il 15 giugno 2017. Con tale richiesta l'impresa ha proposto un prezzo al pubblico pari a 25.592,64 euro (e un prezzo *ex factory* di 15.506,93 euro) per una confezione da 100 capsule da 250 mg³⁴⁰; posto che i pazienti assumono tre capsule da 250 mg al giorno, ovvero 1095 capsule all'anno, il costo annuale

³³⁴ V. docc. 78.420 e 78.421.

³³⁵ V. docc. 78.449, 78.463, 78.172, 78.173.

³³⁶ V. doc. 78.438 (“*In the spirit of expecting very difficult discussions concerning our proposed price vs R&D investment...*”). La consapevolezza di ciò era maturata, peraltro, addirittura nel marzo 2016: “[...] *it would seem inevitable that at some point we will have to offer to ‘open our books’ in order to assist with the justification of price for CDCA [...]*” (v. doc. 78.441).

³³⁷ V. docc. 78.419, 78.433, 78.438, 78.439, 78.443, 78.149, 78.458, 78.442, 78.459, 22.7.5, 78.460.

³³⁸ V. docc. 22.7.5, 78.459, all. “STRD CDCA RD cost final v2 with only external costs” e all. “LB Inc 2014-Feb ytd 2017 CDCA Expenses”. Si noti che nei documenti citati l'impresa ha qualificato come costi di ricerca e sviluppo delle voci di costo che non sono riconducibili a tale categoria (v. ad esempio, le voci di costo denominate “*fee for service*”, “*promo trade show exhibits*”, “*promo sales material development*”, “*advertising*” contenute nel foglio “Raw Data Bdg 17” dell'allegato “STRD CDCA RD cost final v2 with only external costs”).

³³⁹ V. doc. 78.62, all. “GRD Strategic Plan 2015-2019 (FINAL selection) 20OCT2014”, 95.4, 95.5, 78.434, 78.447.

³⁴⁰ V. docc. 3.2, 72.1, 78.72.

della terapia per paziente sarebbe stata dunque pari a 280.239,41 euro (al quale applicare le riduzioni di legge 5%+5%).

190. La richiesta è stata esaminata dalla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA³⁴¹. Con determina del 4 agosto 2017, l'AIFA ha inserito il farmaco nella classe Cnn (ovvero la classe nella quale vengono automaticamente inseriti i farmaci per i quali è ancora in corso la procedura di negoziazione del prezzo, ai sensi dell'art. 12, comma 5, della legge n. 189/2012) ad un prezzo pari a quello proposto dall'impresa nella richiesta di rimborsabilità³⁴².

191. Pertanto, nelle more del raggiungimento di un accordo sul prezzo, il *CDCA Leadiant*® è stato venduto ad un prezzo libero alle ASL italiane, le quali lo acquistavano avvalendosi della procedura di importazione di cui al citato D.M. 11 febbraio 1997³⁴³ al prezzo *ex factory* di 15.506,93 euro a confezione da 100 capsule da 250 mg³⁴⁴.

192. Nel dicembre 2017 Leadiant ha ricevuto la richiesta da parte di un ospedale di fornitura gratuita del farmaco orfano in base al c.d. uso compassionevole, ma ha deciso di rifiutare questa richiesta perché ciò avrebbe implicato l'assenza di profitti in Italia fino alla fine della procedura di negoziazione con l'AIFA³⁴⁵.

193. Nei mesi successivi il Settore *Health Technology Assessment* (HTA) e la CTS dell'AIFA hanno svolto la propria istruttoria sul farmaco, rilevando che le prove a sostegno dell'efficacia del trattamento sono state ottenute principalmente in ambito accademico, in un caso utilizzando il principio attivo del farmaco in forma galenica, che nel corso dell'*iter* di registrazione del farmaco orfano non è stato più disponibile, determinando di fatto l'interruzione del trattamento di una quota di pazienti³⁴⁶.

194. Ad esito di questa istruttoria, il Comitato Prezzi e Rimborsi (CPR) dell'AIFA, nella seduta del 19 marzo 2018, ha ritenuto che il prezzo *ex factory* di 15.506,93 euro a confezione richiesto dall'impresa, pari a cinque volte il prezzo del prodotto precedentemente utilizzato, lo *Xenbilox*®, a fronte delle attività svolte ai fini dell'introduzione del farmaco sul mercato (la

³⁴¹ V. docc. 78.72, 78.78, 78.83 e 78.84 di presentazione della domanda.

³⁴² V. doc. 78.152. La determina è stata pubblicata su GU n. 203 del 31 agosto 2017.

³⁴³ Tale canale viene gestito dal Ministero della Salute per il tramite degli Uffici di frontiera (USMAF).

³⁴⁴ V. docc. 8.2, 8.3, 8.4 e 10, all. 3. V. anche https://www.aslroma1.it/uploads/files/32_56_2357_del_16.08.2017.pdf.

³⁴⁵ V. doc. 78.157 ("This is a can of worms we really do not want to open if we can avoid. You agree to one you agree to all and then no sales in Italy until reimbursement which will happen god knows when").

³⁴⁶ V. doc. 3.1.

presentazione di studi retrospettivi e la revisione della letteratura), non potesse essere accolto senza elementi ulteriori che potessero giustificarlo. Pertanto, il Comitato ha richiesto per iscritto all'impresa di presentare una giustificazione *cost-based*³⁴⁷. Parimenti, il CPR riteneva che il numero di pazienti affetti da CTX in Italia di lì a tre anni sarebbe stato più alto (90) di quello stimato dall'impresa (49)³⁴⁸.

195. Alcuni documenti acquisiti a fascicolo indicano che, tra marzo e aprile 2018, l'impresa ha discusso internamente su come rispondere all'Agenzia e ha preparato una bozza di lettera nella quale indicava il numero di pazienti fino ad allora serviti (37) e l'ammontare degli investimenti in ricerca e sviluppo effettuati in Italia (cfr. par. 187 *supra*). Contemporaneamente essa ha deciso di evitare il più possibile ogni riferimento allo *Xenbilox*® in modo da escludere l'esistenza di qualsiasi legame di tipo commerciale con detto farmaco³⁴⁹.

196. Tale risposta all'AIFA è giunta in data 10 aprile 2018. Con essa l'impresa chiedeva anche di essere convocata per un nuovo incontro, informando l'Agenzia di essere disponibile a raggiungere un accordo che prevedesse la restituzione alle ASL dell'eventuale differenza tra il prezzo negoziato e il prezzo da queste pagato per l'acquisto del farmaco orfano³⁵⁰.

197. Nella seduta del 29 maggio 2018, il CPR dell'AIFA ha rilevato l'indisponibilità nel mercato italiano dell'unico farmaco che era stato utilizzato per il trattamento della CTX in Italia a seguito di importazione dall'estero, lo *Xenbilox*®³⁵¹. Al riguardo, in sede di audizione l'AIFA ha dichiarato di aver percepito il ritiro di tale farmaco dal mercato italiano come un elemento di forte ostacolo nell'ambito della procedura di negoziazione del prezzo del *CDCA Leadiant*® e come uno degli strumenti, insieme al cambio di titolarità del nuovo farmaco orfano, di differenziazione artificiale dei due prodotti³⁵².

198. Il 14 giugno 2018 il CPR dell'AIFA ha inviato una comunicazione con la quale convocava l'impresa per il 26 giugno 2018 e, in replica alle

³⁴⁷ V. docc. 3.2 e 11.1.

³⁴⁸ V. docc. 3.2., 11.1. 78.113, 22.7.142, 22.7.148, 78.85, 78.114, 78.132, 78.136-78.140, 78.142, 78.170, 78.171, 78.178, 78.179 e 78.441.

³⁴⁹ V. docc. 78.99, 22.7.143 (“*I would prefer avoid discussing direct relations with Xenbilox. Especially because Leadiant Biosciences or the ST companies never sold Xenbilox in Italy, the commercialization of Xenbilox in Italy was always done by a 3rd party and hence outside our control*”) e 78.111, all. “*Lettera CPR*” e “*Lettera CPReng*”.

³⁵⁰ V. doc. 3.2 e 11.1.

³⁵¹ V. doc. 3.2 e 11.1.

³⁵² V. doc. 108.

controdeduzioni, affermava quanto già espresso nelle sedute del 19 marzo e del 29 maggio 2018: *“in considerazione del fatto che la procedura autorizzativa si è basata esclusivamente su studi retrospettivi e dati di letteratura, ribadisce che non può accettare un prezzo cinque volte superiore al prodotto precedentemente autorizzato XENBILOX(...)”*³⁵³.

199. L’impresa intendeva rispondere che l’unica correlazione esistente con lo *Xenbilox*® derivava dal fatto che tale ultimo medicinale è il farmaco c.d. di riferimento del *CDCA Leadiant*®. Per il resto non vi era alcuna correlazione, dal momento che Leadiant non aveva mai commercializzato alcun farmaco a base di CDCA sul territorio italiano né aveva mai avuto a che fare con il prezzo con il quale lo *Xenbilox*® era stato commercializzato in Italia. In tal modo l’impresa riteneva di evitare di entrare nel merito di qualsiasi discussione relativa allo *Xenbilox*®³⁵⁴. Questa linea di argomentazione non era, tuttavia, unanimemente condivisa né all’interno dell’impresa né da consulenti esterni alla stessa, perché considerata rischiosa e inefficace³⁵⁵. L’impresa ha allora valutato di affermare quantomeno che il farmaco *off label* era autorizzato solo in Germania e che in Italia esso era importato da soggetti terzi³⁵⁶. Poiché, tuttavia, anche questa strada è stata considerata pericolosa, l’impresa ha infine deciso di limitarsi ad affermare che lo *Xenbilox*®, approvato in Germania per la cura dei calcoli biliari e utilizzato come farmaco c.d. di riferimento nella procedura di autorizzazione c.d. ibrida del farmaco orfano, era un prodotto distinto³⁵⁷.

200. Nei giorni antecedenti la riunione con l’AIFA, Leadiant ha altresì

³⁵³ V. docc. 78.77, all. e 78.79, all.

³⁵⁴ V. docc. 78.141 (*“1. There is no “previously authorised product” in Italy not for CTX not for any other indication in what concerns Leadiant products; 2. Leadiant has never commercialised/sold any other Chenodeoxycholic acid in Italy. 3. The only relation between the products is that Xenbilox was referenced in the CMC part since CDCA is an Hybrid drug; 4. For the above reasons we reject the notion of “5 fold price increase”; 5. The company is willing to negotiate a sustainable solution based on CDCA Leadiant added value for patients but cannot and will not be referred to a drug it never commercialised in Italy for a completely different indication; 6. The framing should be other EU countries price. Price for drugs with similar epidemiology etc.; 7. XENBILOX discussion is a lost one. Will not enter lost d[i]scussions”*), 78.77, all. (slide 5): *“Xenbilox was a drug approved exclusively in Germany for Gallstone dissolution. It was to the best of our knowledge imported into Italy through wholesalers, international pharmacies and other similar distributors as an unlicensed medicine and used off-label in CTX patients. Leadiant has never engaged the Italian authorities for funding or for price negotiations regarding Xenbilox as an unlicensed off-label medicine [...] The reference medicine for CDCA Leadiant was Xenbilox. However CDCA Leadiant is not the same medicine as Xenbilox”*), 22.7.149, all., 78.79, all., 78.116 (*“The point is that we had nothing to do with the selling of this drug in Italy. This is not a price increase in any way sort or form”; “I want to avoid a discussion and price comparison with Xenbilox as center of the conversation. I do not believe we can get out with the best outcome if we do not avoid it at all cost”*).

³⁵⁵ V. docc. 78.112 (*“we must be very careful in saying that LB has never sold Xenbilox etc etc.”*) e 78.116.

³⁵⁶ V. doc. 78.77.

³⁵⁷ V. docc. 78.118 e 78.119.

elaborato alcune ipotesi di accordo prezzo/volume da proporre all’Agenzia, prefigurando di ottenere un prezzo di compromesso che, nella peggiore delle ipotesi (che aveva espressamente deciso di riservarsi per i successivi *round* di negoziazione), avrebbe potuto essere pari a circa 9.000 euro³⁵⁸.

201. Nel corso della riunione del 26 giugno 2018 è emerso anzitutto che, come già rilevato dal Settore HTA nel settembre 2017, non esisteva sul mercato domestico un medicinale *on label* che potesse essere considerato come un’alternativa terapeutica, in quanto il *Kolbam*® non era autorizzato in Italia e l’*Orphacol*® era registrato per altri usi terapeutici³⁵⁹.

202. Nella medesima riunione l’impresa ha illustrato le caratteristiche del prodotto, il percorso autorizzativo, i dati di vendita e i prezzi applicati in altri Paesi dell’UE. Dal proprio canto il CPR ha rinnovato all’impresa le proprie perplessità circa il livello di prezzo richiesto, facendo ancora una volta riferimento al fatto che la molecola alla base del farmaco orfano era risalente ed era stata presente sul mercato italiano ad un prezzo cinque volte inferiore a quello richiesto dall’impresa³⁶⁰. In risposta, Leadiant ha illustrato le voci di costo che hanno composto l’investimento finanziario effettuato dall’impresa per mantenere sul mercato il farmaco orfano. Ciò non è stato, tuttavia, ritenuto sufficiente dal CPR, il quale ha richiesto la presentazione di documentazione che comprovasse tali costi.

203. Altresì, il CPR ha chiesto delucidazioni con riguardo all’indisponibilità della molecola, non solo nel mercato italiano, ma anche negli altri mercati nazionali dell’UE, anche per altre indicazioni terapeutiche, dopo l’approvazione del farmaco orfano da parte dell’EMA. A quest’ultimo quesito Leadiant ha risposto che esisteva un’esclusiva di mercato legata all’ottenimento della designazione orfana³⁶¹.

204. Leadiant ha altresì affermato di non essere in grado di documentare in maniera dettagliata i costi di produzione del farmaco e ha proposto all’Agenzia due diversi accordi prezzo/volume (sconti quantità) con tre scaglioni di prezzo³⁶². Dal canto proprio, il CPR dell’AIFA ha replicato ad entrambe le proposte che il prezzo di partenza richiesto dall’impresa era troppo elevato,

³⁵⁸ V. doc. 22.7.136 e 78.75.

³⁵⁹ V. docc. 3.2 e 11.1.

³⁶⁰ V. docc. 3.2 e 11.1.

³⁶¹ V. docc. 3.2 e 11.1.

³⁶² V. doc. 3.2. Dapprima l’impresa ha proposto uno sconto del 15% sul prezzo per le confezioni vendute da 0 a 37 pazienti, uno sconto del 30% da 38 a 47 pazienti e uno sconto del 60% sopra il 47° paziente. A seguito del rifiuto del CPR, essa ha poi proposto uno sconto del 20% sul prezzo da 0 a 37 pazienti, 30% da 38 a 47 pazienti e 80% sopra il 47° paziente. Cfr. i docc. 22.7.136 (78.75), 22.7.137 (78.76) e 78.113. per ulteriori ipotesi di offerta.

chiedendo di formulare una nuova proposta che allineasse il prezzo a quello dello *Xenbilox*® e che rendesse quindi il costo della terapia sostenibile per il SSN. Su richiesta di Leadiant la negoziazione è stata, dunque, sospesa in attesa dell'invio da parte dell'impresa di una nuova proposta entro 15 giorni³⁶³.

205. Successivamente, nel luglio 2018, l'impresa ha ritenuto preferibile, nonostante la richiesta dell'AIFA, non proseguire la quantificazione dei costi di ricerca e sviluppo³⁶⁴.

206. In assenza di alcun riscontro da parte di Leadiant, il 9 novembre 2018 il competente Settore HTA dell'AIFA ha inviato un sollecito all'impresa. A tale comunicazione Leadiant non ha fornito risposta. Il 15 febbraio 2019 il CPR dell'AIFA ha allora inviato un secondo sollecito, dando all'impresa un termine di trenta giorni per la trasmissione della risposta³⁶⁵.

207. A seguito di tali solleciti, l'11 marzo 2019 l'impresa ha inviato un nuovo *dossier* di rimborsabilità, annunciando una nuova proposta di prezzo³⁶⁶, che è stata effettivamente dettagliata il 1° aprile 2019. Essa prevedeva un nuovo accordo prezzo/volume con tre nuovi scaglioni basati su tre diversi sconti sempre sul prezzo *ex factory* inizialmente proposto di 15.506,93 euro a confezione³⁶⁷. Il 15 aprile 2019 il CPR ha ritenuto di non accettare la proposta e a sua volta ha rilanciato con una controproposta³⁶⁸. Dopo diversi scambi di corrispondenza finalizzati a trovare un accordo³⁶⁹, le parti si sono incontrate nuovamente il 22-25 luglio 2019. Tuttavia, neanche in tale occasione esse sono riuscite a giungere a un compromesso. Il tavolo negoziale si è perciò interrotto ancora una volta e la procedura è stata nuovamente sospesa fino a data da definirsi. Il CPR ha peraltro reso noto che rimaneva in attesa dei dati precisi sui costi di produzione del farmaco e in particolare sugli investimenti

³⁶³ V. docc. 3.2 e 11.1.

³⁶⁴ V. doc. 78.150 (“*Pierre in fact pulled the number together for me a while ago and after seeing it I thought it best not to take it any further*”). Dal doc. 78.113 emerge infatti che l'impresa aveva deciso di spostare la contrattazione su un altro piano (“*We should set the turnover that we want to secure and move from there*”).

³⁶⁵ V. doc. 11.

³⁶⁶ V. docc. 11 e 72.1. La nuova proposta si basava sulla movimentazione delle confezioni annuali: il primo scaglione riguardava le confezioni da 0 a 370, il secondo da 371 a 490 e il terzo da 490 in poi. Quest'ultimo scaglione sarebbe stato “*free of charge*”.

³⁶⁷ V. docc. 11.1 e 78.121, dove si indica che gli sconti applicati ai tre scaglioni indicati nella nota a piè di pagina precedente erano pari a 25%, 50% e 100%.

³⁶⁸ V. doc. 11.1, dal quale risulta che il CPR aveva prospettato uno sconto del 50% sul prezzo da 0 a 370 confezioni, 80% da 371 a 490 confezioni e dalla quattrocentonovesima confezione si sarebbe applicato il tetto di spesa pari ai 2,9 milioni di euro.

³⁶⁹ V. doc. 70.6. Dapprima il 13 maggio 2019 l'impresa ha inviato una comunicazione con la quale proponeva uno sconto del 30% sul primo scaglione, poi in occasione della seduta di luglio 2019 uno sconto del 36% sul primo scaglione e un tetto di spesa di 3,3 milioni di euro. Nella seduta del 21 maggio 2019 il CPR ha espresso un parere nel quale si decideva di convocare l'impresa e di ribadire in tale sede la richiesta di uno sconto del 50% per il primo scaglione. V. doc. 72.1.

in ricerca e sviluppo effettuati da Leadiant, nonché delle informazioni sui prezzi di rimborso praticati negli altri Stati membri menzionate dall'impresa nel corso della riunione³⁷⁰.

208. Nel settembre 2019 l'AIFA ha chiesto nuovamente a Leadiant l'invio delle informazioni circa i dati di costo, unitamente all'indicazione del prezzo di rimborso praticato negli altri Stati membri dell'Unione Europea³⁷¹. Le informazioni richieste dall'Agenzia sono state inviate da Leadiant con due comunicazioni, rispettivamente, dell'11 ottobre 2019³⁷² e del 26 novembre 2019³⁷³. In particolare, nella prima comunicazione l'impresa ha fornito le informazioni relative ai prezzi praticati per il *CDCA Leadiant®* in Germania (come detto, pari a [20.000-30.000] euro circa) e nel Regno Unito (pari a [10.000-20.000] sterline circa)³⁷⁴; nella seconda comunicazione (inviata, dunque, in data successiva alla notifica del provvedimento di avvio dell'Autorità) essa ha fornito le informazioni circa i costi sostenuti per il lancio del farmaco orfano.

209. Più precisamente, nella seconda comunicazione, Leadiant, basandosi sullo studio svolto dalla società di consulenza *Copenhagen Economics* successivamente all'avvio del procedimento istruttorio ai sensi dell'art. 102, lett. a), TFUE da parte dell'ACM olandese³⁷⁵, ha dichiarato di aver speso quasi [30-40] milioni di euro tra il 2014 e il 2017 – cifra che rappresenta i costi totali, diretti e indiretti, sostenuti per portare il prodotto CDCA sul mercato, inclusi lo sviluppo del nuovo test per la produzione del principio attivo aggiornato, del prodotto farmaceutico e lo sviluppo del *dossier* per l'AIC europea – e di attendersi di spendere [100-200] milioni di euro dal 2017 al 2023 (per un totale di circa [100-200] milioni di euro), in ragione delle attività imposte dell'EMA per il mantenimento dell'AIC (registro dei pazienti e rispetto dei requisiti imposti dalle leggi nazionali per poter immettere il prodotto sui rispettivi mercati).

210. Le cifre contenute nello studio della società di consulenza sono state riviste al ribasso da Leadiant medesima nel mese di febbraio 2020, nel corso delle interlocuzioni con l'Autorità di concorrenza dei Paesi Bassi³⁷⁶. In particolare, risulta che i costi inizialmente forniti da Leadiant contenessero significative partite infragruppo che non avrebbero dovuto essere computate.

³⁷⁰ V. docc. 11, all. 1 e 70.6.

³⁷¹ V. doc. 78.127, 78.128 e 78.156.

³⁷² V. docc. 49.3 e 72.2.

³⁷³ V. doc. 72.1.

³⁷⁴ V. docc. 49.1 e 72.4.

³⁷⁵ V. doc. 70.7, 70.9 e 70.11.

³⁷⁶ V. docc. 95, 95.16 e 95.17.

I costi così rettificati (che in linea di massima corrispondono ai costi comunicati dalla società nel corso del procedimento, sui quali si veda sez. III.6.2.ii *infra*) ammontano, per il periodo 2014-2023, a circa [70-80] milioni di euro, ossia a meno della metà dei costi forniti nell'interlocuzione con AIFA. Tuttavia, secondo le informazioni acquisite nel corso dell'istruttoria, all'AIFA non sono state fornite da Leadiant informazioni sui costi ulteriori e diverse rispetto a quelle offerte nel novembre 2019³⁷⁷.

III.5.10 L'esito finale della negoziazione del prezzo del CDCA Leadiant® con l'AIFA

211. Ad esito della ricezione da parte dell'AIFA delle predette informazioni dell'ottobre e del novembre 2019, il 18 dicembre 2019 si è tenuto un nuovo incontro tra Leadiant e il CPR, in occasione del quale le parti sono giunte ad un accordo sul prezzo del *CDCA Leadiant®*, valido dal marzo 2020 per un arco temporale pari a 24 mesi³⁷⁸.

212. Dalle informazioni acquisite nel corso dell'istruttoria è emerso che, ai fini del raggiungimento dell'accordo, i dati di costo forniti dall'impresa non hanno avuto un ruolo effettivo, in quanto essi non possedevano il grado di dettaglio richiesto dal CPR né erano sufficientemente documentati. Pertanto, il CPR dell'AIFA, nell'accettare la nuova proposta di accordo di Leadiant, ha adottato un approccio principalmente basato sul valore terapeutico del farmaco³⁷⁹.

213. In relazione al contenuto dell'accordo, l'AIFA ha affermato che questo prevede l'applicazione sul prezzo richiesto dall'impresa di uno sconto confidenziale pari al [50-60%], la definizione di un tetto massimo di spesa pari a 2,8 milioni di euro all'anno e il ricorso al *payback* in caso di sfioramento di tale tetto. Tali parametri sono stati fissati tenendo conto di un numero di pazienti pari a [40-50], quindi più vicino alle stime dell'impresa (cfr. par. 196 *supra*), e dell'acquisto atteso di circa [400-500] confezioni in un anno. A tali condizioni, il SSN paga il *CDCA Leadiant®* [5.000-7.000] euro a confezione³⁸⁰. Il tetto di spesa, allo stato, non è mai stato superato e il numero di confezioni necessarie al suo raggiungimento risulta superiore alle previsioni di vendita in Italia formulate della stessa Leadiant fino al 2023³⁸¹.

214. Inoltre, la clausola del *payback* contenuta nell'accordo prevede che

³⁷⁷ V. doc. 108.

³⁷⁸ V. doc. 72 e 72.1.

³⁷⁹ V. doc. 72 e 72.1.

³⁸⁰ V. doc. 72 e 72.1.

³⁸¹ V. doc. 110.1.

Leadiant restituisca la differenza tra il prezzo negoziato con l'AIFA e il prezzo precedentemente praticato alle ASL e alle Regioni da Leadiant per la vendita del farmaco orfano, quando il farmaco era in classe Cnn (ovvero quando ancora non era stato ancora classificato e poteva essere acquistato solo a un prezzo liberamente definito dall'impresa). Secondo le stime dell'impresa, incluse nell'accordo negoziale sottoscritto con l'Agenzia, tale differenza è stata quantificata nella cifra totale pari a [6-7] milioni di euro³⁸².

215. In occasione delle due audizioni, i rappresentanti dell'Agenzia hanno dichiarato che l'accordo stipulato, seppur sufficientemente soddisfacente, considerate le posizioni negoziali di partenza - il prezzo inizialmente proposto da Leadiant dall'impresa, pari a 5 volte quello dello *Xenbilox*®, e lo sconto richiesto dall'AIFA pari all'80% del prezzo proposto dal Leadiant³⁸³ -, va valutato alla luce del contesto nel quale la negoziazione è avvenuta.

216. In particolare, secondo l'AIFA, occorre considerare alcuni elementi che hanno influenzato negativamente l'andamento della negoziazione del prezzo del *CDCA Leadiant*® e l'esito della stessa: il farmaco era, infatti, sul mercato già da circa due anni e mezzo e le ASL, sostenendo un esborso significativo, stavano oramai da tempo utilizzando il farmaco orfano classificato in Cnn come terapia per i pazienti affetti da CTX, ai quali doveva essere, peraltro, garantita la continuità terapeutica; le trattative, che si erano interrotte più volte per mancanza di accordo sul prezzo, si stavano protrahendo da molto tempo e ciò denotava un sostanziale disinteresse dell'impresa a raggiungere un compromesso e rendeva più verosimile lo scenario nel quale la procedura di negoziazione si sarebbe conclusa con un mancato accordo e il *CDCA Leadiant*® sarebbe stato incluso definitivamente nella classe C³⁸⁴; infine, l'Agenzia non aveva alternative terapeutiche. Pertanto, alla luce del difficile contesto in cui si è svolta la negoziazione, l'Agenzia ha ritenuto che il prezzo *ex factory* del farmaco orfano di [5.000-7.000] euro a confezione fosse il risultato migliore al quale essa sarebbe potuta giungere in quel momento per scongiurare l'ipotesi che il farmaco fosse incluso definitivamente in classe C al prezzo *ex factory* di euro 15.506,93 a confezione.

217. Assenti questi elementi di contesto, l'Agenzia avrebbe ritenuto adeguato concedere all'impresa un incremento di prezzo pari a qualche punto

³⁸² V. doc. 72 e 72.1.

³⁸³ V. doc. 72 e 72.1.

³⁸⁴ Che questa fosse un'ipotesi concretamente contemplata da Leadiant a settembre 2018 non solo per l'Italia, ma più in generale per tutti i Paesi dove l'impresa stava conducendo le negoziazioni di prezzo, emerge dal doc. 22.7.12.

percentuale (inferiore al 10%) rispetto al prezzo pagato dalle ASL per l'importazione dello *Xenbilox*® tra il 2016 e il 2017. Ciò in quanto, rispetto allo *Xenbilox*®, il farmaco orfano presenta un unico valore aggiunto, dato dall'essere registrato per la cura della malattia rara che fino ad allora era curata con farmaci *off label*³⁸⁵.

III.6 Analisi dei prezzi praticati da Leadiant in Italia

III.6.1 Premessa

218. Nella presente sezione si procederà ad individuare gli elementi necessari per l'analisi dei prezzi applicati da Leadiant al farmaco *CDCA Leadiant*® in Italia a partire dal giugno 2017. In particolare, sulla base delle evidenze in atti, Leadiant ha praticato i seguenti prezzi:

– il prezzo *ex factory* a confezione di 15.506,93 euro, applicato dal momento dell'avvio della commercializzazione del farmaco in Italia (giugno 2017) fino all'accordo raggiunto con AIFA divenuto operativo nel marzo 2020, successivamente all'avvio del procedimento istruttorio;

– il prezzo *ex factory* a confezione di [5.000-7.000] euro (al netto delle riduzioni di legge), oggetto dell'accordo con AIFA, applicato a partire da marzo 2020 e tuttora in vigore. Al fine di dare al prezzo negoziato applicazione retroattiva a tutti gli acquisti effettuati dal SSN a partire dall'immissione in commercio del *CDCA Leadiant*®, Leadiant si è impegnata, come già illustrato, a restituire agli ospedali [6-7] milioni di euro dei fatturati realizzati grazie alle vendite del farmaco orfano effettuate in vigenza della classificazione dello stesso nella classe Cnn³⁸⁶. Tale importo risultava, alla data del 7 maggio 2021, non completamente restituito, residuando circa [300.000-400.000] euro in procinto di essere versati al SSN³⁸⁷.

219. Tali prezzi verranno confrontati con i costi sostenuti da Leadiant per le attività necessarie alla registrazione del *CDCA* come farmaco orfano e alla successiva produzione, immissione e mantenimento in commercio.

220. Al fine di valutare la redditività del *CDCA Leadiant*® e, quindi, se vi sia una sproporzione tra il prezzo e i costi sostenuti, nel caso qui in esame saranno utilizzate due differenti metodologie di analisi: la prima consiste nella misurazione del tasso interno di rendimento (TIR o IRR, *Internal Rate of Return*) del progetto di registrazione e commercializzazione del farmaco orfano per l'utilizzo per la cura della CTX (di seguito, anche il "progetto

³⁸⁵ V. doc. 108.

³⁸⁶ V. doc. 72.1.

³⁸⁷ V. doc. 122.

CDCA”); la seconda misura la differenza tra i ricavi derivanti dalle vendite del CDCA Leadiant® e il c.d. *cost plus*, ossia i costi sostenuti per la realizzazione del prodotto più un ragionevole profitto per l’attività di impresa.

221. Si noti che la prima delle due metodologie sopra descritte è la stessa adottata da Sigma Tau, nel luglio del 2014, per valutare la redditività del progetto CDCA³⁸⁸.

222. Nel prosieguo di questa sezione verranno illustrate le due metodologie e verrà in primo luogo presentata l’analisi della profittabilità del CDCA Leadiant® svolta dall’impresa stessa nelle fasi di avvio del progetto, come detto, sulla base della prima delle due metodologie. Tale valutazione è stata svolta a livello globale, separatamente per gli Stati Uniti ed il Resto del Mondo³⁸⁹, aggregato nel quale viene ricompresa anche l’Europa.

223. Sulla base della medesima metodologia e con i dati a consuntivo e previsionali forniti dall’impresa nel corso del procedimento, si procederà ad analizzare l’eccessività del prezzo del CDCA Leadiant® per l’Italia. Successivamente, si procederà all’analisi del prezzo applicato da Leadiant sulla base della seconda metodologia, ossia il *cost plus*.

III.6.2 L’analisi del TIR

224. La prima metodologia di analisi di eccessività del prezzo qui impiegata si avvale di uno degli strumenti utilizzati in finanza aziendale a supporto delle decisioni di investimento d’impresa, ossia il tasso interno di rendimento (TIR)³⁹⁰.

225. Nella finanza aziendale, l’analisi dei progetti di investimento (c.d. *capital budgeting analysis*) è finalizzata a individuare quali progetti intraprendere nell’ottica della massimizzazione del valore per gli azionisti. A tal fine, con la metodologia in questione, viene determinato il tasso interno di rendimento atteso del progetto e viene confrontato con il costo del capitale che

³⁸⁸ In genere le imprese scelgono quali progetti sviluppare e quali abbandonare in base alla redditività prospettica dei medesimi, aggiustata per il fattore rischio.

³⁸⁹ Tale formulazione ricalca quella utilizzata dalla medesima impresa. Cfr. doc. 95.6, definita indifferentemente “*Rest of the World*”, “*RoW*” o “*EU & Other Markets*”, in contrapposizione a “*US Market*”.

³⁹⁰ Il TIR (o IRR) di un progetto di investimento è il tasso di attualizzazione che uguaglia a zero la somma del valore attuale dei flussi di cassa (negativi e positivi) generati dal progetto. La formula per il calcolo del TIR (indicato con *i* nella formula) è la seguente:

$$\sum_{t=0}^n \frac{CF_t}{(1+i)^t} = 0 \quad \text{dove:}$$

t= scadenze temporali;

CF_t= flusso di cassa (positivo o negativo) al tempo t.

Una metodologia di analisi dei progetti di investimento sostanzialmente equivalente al TIR è quella del Valore Attuale Netto (VAN o NPV, *Net Present Value*), calcolato come la somma del valore attuale dei flussi di cassa generati dal progetto al netto dell’esborso iniziale: se il VAN è positivo, il progetto è profittevole. Il TIR rappresenta il tasso di attualizzazione che uguaglia a zero il valore del VAN.

l'impresa deve sostenere per realizzare il progetto. Qualora il tasso di rendimento atteso superi il costo del capitale, il progetto risulta profittevole e l'impresa è pertanto incentivata ad intraprendere il progetto. In caso contrario (ovvero nel caso in cui il costo del capitale sia superiore al tasso di rendimento atteso), l'impresa non avrà convenienza all'avvio del progetto.

226. Si noti che l'utilizzo del costo del capitale (ossia il *Weighted Average Cost of Capital*, WACC), quale fattore di attualizzazione, consente di valutare la redditività dell'investimento tenendo conto anche del grado di rischiosità specifico dello stesso. Più il progetto è rischioso, maggiore sarà il costo del capitale richiesto per finanziare il progetto e, di conseguenza, maggiore dovrà essere il tasso di rendimento necessario a remunerare il rischio sopportato. La metodologia in questione, inoltre, basandosi sull'attualizzazione dei flussi di cassa, tiene in considerazione il fattore tempo: i flussi di cassa più vicini nel tempo (normalmente negativi in quanto riflettono gli esborsi iniziali del progetto) hanno un peso maggiore rispetto ai flussi di cassa più lontani (normalmente positivi in quanto dopo un certo periodo il progetto comincia a generare entrate).

227. L'analisi del TIR viene di norma utilizzata *ex ante*, quando un'impresa deve decidere se intraprendere un progetto o meno. Come si vedrà, la stessa Sigma Tau, in fase di avvio del progetto CDCA, ha effettuato un'analisi finanziaria del valore attuale netto dello stesso a livello europeo. In un'analisi *ex ante*, per definizione, i flussi di cassa presi in considerazione si basano sulle aspettative dell'impresa con riguardo ai costi e ai ricavi (ossia sui costi e ricavi attesi). La medesima metodologia può, tuttavia, essere applicata anche *ex post* per valutare l'effettiva redditività del progetto, utilizzando i dati a consuntivo relativi a costi e ricavi effettivamente realizzati.

i. L'analisi svolta da Leadiant

228. Nel luglio del 2014, in un documento interno denominato “*Xenbilox – Deciding the strategic path...*”, Sigma Tau ha valutato le differenti opzioni disponibili in relazione alla commercializzazione del futuro farmaco orfano – che l'impresa medesima continuava a chiamare *Xenbilox*® - negli USA e nell'aggregato “Resto del Mondo”, sostanzialmente coincidente con l'Europa³⁹¹. All'epoca, l'impresa già aveva ottenuto la designazione orfana negli USA ed era in procinto di richiederla per l'Europa.

229. Per quanto attiene all'aggregato Resto del Mondo – e quindi all'Europa – l'analisi economica svolta da Sigma Tau mostra un fortissimo

³⁹¹ V. doc. 95.6 (“A top level assessment has been carried out to understand the value associated with different future options”).

incentivo a procedere con la richiesta di designazione orfana del CDCA e di AIC del futuro farmaco orfano per la nuova indicazione terapeutica. Ciò deriva principalmente dall'elevata profittabilità attesa dalle attività di produzione e vendita del farmaco orfano, che secondo i calcoli di Sigma Tau presentava un margine operativo lordo del 99%. Tale livello del margine operativo conseguiva dall'ampia differenza dei costi di produzione (4 euro per confezione, come indicato alla voce "*COGS euro/unit*" nella Figura 1 e Figura 2) e il prezzo a cui si ipotizzava di vendere il farmaco. In particolare, come si evince nella sezione "*Assumptions*" del documento, era previsto un primo aumento del prezzo *ex factory* a 2.900 euro a metà 2014 (effettivamente avvenuto), un secondo aumento a 4.100 euro a inizio 2015 e un aumento finale a 5.000 euro per confezione nella seconda metà del 2015 in concomitanza con l'ottenimento della designazione orfana; tali aumenti sarebbero stati effettivi in tutti i Paesi dell'aggregato "Resto del Mondo" ad eccezione della Germania (le cui vendite erano stimate nel 10% del totale), dove, in considerazione della moratoria dei prezzi (cfr. par. 108 *supra*), si ipotizzava che il prezzo non sarebbe aumentato fino al 2017, quando avrebbe raggiunto il livello di 5.000 euro già praticato negli altri Paesi europei³⁹². Si noti che nelle ipotesi presenti nel documento ricorre sempre l'assunzione di una posizione di monopolio di Sigma Tau in Europa ("*market share 100%*" in Figura 1 e Figura 2).

230. In particolare, nell'applicare il modello del VAN, l'impresa (che ipotizzava l'immissione in commercio del farmaco orfano a partire dal 2016) ha considerato due scenari. Uno scenario base, più cautelativo, nel quale, in assenza di modifiche al modello operativo dell'impresa, essa ha ipotizzato una modesta crescita (dall'1,7% al 2,5%) del tasso di diagnosi della malattia sulla popolazione affetta (Figura 1), e uno scenario più ottimistico, nel quale, a fronte di maggiori costi sostenuti dall'impresa tesi a migliorare la diagnosi della malattia, questa sarebbe arrivata ad essere diagnosticata nel 10% dei casi (Figura 2).

231. Nel primo scenario ("*base case*"), scontando i flussi di cassa attesi nel periodo 2015-2024³⁹³ tramite un WACC di progetto del 12%, Sigma Tau otteneva un VAN pari a oltre 58 milioni di euro. Nel secondo scenario ("*best case*") il VAN superava i 107 milioni di euro, pur scontando i flussi di cassa attesi tramite un WACC di progetto del 15%, quindi più elevato che nello scenario precedente, al fine di tenere conto del rischio aggiuntivo derivante dai maggiori costi da sostenere per migliorare la diagnosi della malattia (e così

³⁹² Gli "*Average Selling Price*" riportati nelle due Figure e relativi agli anni 2014-2016 rappresentano medie ponderate dei successivi incrementi di prezzo applicati nelle frazioni di anno e tengono conto dell'ipotesi che le vendite in Germania non abbiano subito tali aumenti.

³⁹³ Ciò si evince all'analisi del documento, dove i flussi di cassa presi in considerazione nel calcolo del VAN sono quelli indicati con i numeri da 1 a 9.

ottenere volumi di vendita più elevati). Il TIR calcolato sulla base di questi dati risulta assumere valore infinito in entrambi gli scenari, in quanto Sigma Tau prevedeva di generare flussi di cassa positivi in ogni anno del progetto e, matematicamente, l'unico valore del TIR che può azzerare il VAN assume valore infinito.

232. Questi risultati derivano dal fatto che Sigma Tau prevedeva di incrementare il prezzo *ex factory* dello *Xenbilox*® da 660 a 2.900 euro a confezione - come infatti è avvenuto nel luglio 2014 - già all'inizio del progetto, prima dell'avvio della richiesta di registrazione del farmaco orfano, come già illustrato, per finanziare i costi dello stesso (essenzialmente le spese di registrazione stimate per gli anni 2014, 2015 e 2016). I ricavi del progetto considerati da Sigma Tau nella stima dei flussi di cassa tengono conto delle vendite di *Xenbilox*® al prezzo aumentato, nonché delle vendite del farmaco orfano, una volta ottenuta la conferma della designazione orfana, al prezzo ipotizzato di 5.000 euro a confezione.

Figura 1 - Base case scenario³⁹⁴

XENBILOX		EU & Other Markets												
		EMA approval (Q1)												
currency: euro		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Potential n. of patients based on extrapolated prevalence				10,080	10,080	10,080	10,080	10,080	10,080	10,080	10,080	10,080	10,080	10,080
% of patients diagnose market share				1.7%	1.7%	2.2%	2.3%	2.4%	2.5%	2.5%	2.5%	2.5%	2.5%	2.5%
n. of patients treated		211	279	171	171	222	232	242	242	252	252	252	252	252
growth vs. P1				33%	-39%	0%	29%	5%	4%	0%	4%	0%	0%	0%
Units (bottles of 100 tab)		2,316	3,071	1,885	1,885	2,439	2,550	2,661	2,661	2,772	2,772	2,772	2,772	2,772
growth vs. P1				33%	-39%	0%	29%	5%	4%	0%	4%	0%	0%	0%
Average Selling Price (euro/unit)		641.1	649.2	1,663	4,160	4,783	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000
growth vs. P1				1%	156%	150%	15%	5%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Annual Treatment cost x patient (euro'000)		7	7	18	46	53	55	55	55	55	55	55	55	55
Net Sales (euro'000)		1,485	1,994	3,134	7,841	11,666	12,751	13,306	13,306	13,860	13,860	13,860	13,860	13,860
growth vs. P1				34%	57%	150%	49%	9%	4%	0%	4%	0%	0%	0%
COGS (euro/unit)	4.0													
COGS (euro'000)		9	12	8	8	10	10	11	11	11	11	11	11	11
% on sale		0.6%	0.6%	0.2%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%
Gross Margin		1,476	1,981	3,126	7,834	11,656	12,741	13,295	13,295	13,849	13,849	13,849	13,849	13,849
% on sale		99.4%	99.4%	99.8%	99.9%	99.9%	99.9%	99.9%	99.9%	99.9%	99.9%	99.9%	99.9%	99.9%
Distributor Registration exp	0.3%	4	6	9	24	35	38	40	40	42	42	42	42	42
Other OPEX	3.5%			100	300	200	446	466	466	485	485	485	485	485
Total OPEX		4	6	109	324	235	485	506	506	527	527	527	527	527
EBIT		1,471	1,975	3,017	7,510	11,421	12,256	12,789	12,789	13,322	13,322	13,322	13,322	13,322
Tax	20.0%	294	395	603	1,502	2,284	2,451	2,558	2,558	2,664	2,664	2,664	2,664	2,664
Net Income		1,177	1,580	2,413	6,008	9,137	9,805	10,231	10,231	10,658	10,658	10,658	10,658	10,658
A/R	60	247	332	522	1,307	1,944	2,125	2,218	2,218	2,310	2,310	2,310	2,310	2,310
Inventory	360	9	12	8	8	10	10	11	11	11	11	11	11	11
A/P	30	1	2	10	28	20	41	43	43	45	45	45	45	45
NWC (euro'000)		256	343	520	1,287	1,934	2,094	2,185	2,185	2,276	2,276	2,276	2,276	2,276
NWC change (euro'000)			-87	-177	-767	-647	-160	-91	0	-91	0	0	0	0
Free Cash Flow		1,177	1,493	2,236	5,242	8,490	9,645	10,140	10,231	10,567	10,658	10,658	10,658	10,658
WACC	12%				5,242	7,581	7,689	7,218	6,502	5,996	5,400	4,821	4,305	3,843
NPV Auto	56,509				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
NPV Manua	56,509				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
TV	21,477				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

³⁹⁴ V. doc. 95.6 pag. 19.

Figura 2 - Best case scenario³⁹⁵

XENBILOX

EU & Other Markets

Best Case Scenario

EMA approval (Q1)

currency: euro

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Potential n. of patients based on extrapolated prevalen			10,080	10,080	10,080	10,080	10,080	10,080	10,080	10,080	10,080	10,080	10,080
% of patients dignose			1.7%	1.7%	2.2%	2.5%	4.0%	6.5%	8.0%	10.0%	10.0%	10.0%	10.0%
market share			100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
n. of patients treatet	211	279	171	171	222	252	403	655	806	1,008	1,008	1,008	1,008
growth vs. P1		33%	-39%	0%	29%	14%	60%	63%	23%	25%	0%	0%	0%
Units (bottles of 100 tab:	2,316	3,071	1,885	1,885	2,439	2,772	4,435	7,207	8,870	11,088	11,088	11,088	11,088
growth vs. P1		33%	-39%	0%	29%	14%	60%	63%	23%	25%	0%	0%	0%
Average Selling Price (euro/unit	641.1	649.2	1,663	4,160	4,783	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000
growth vs. P1		1%	156%	150%	15%	5%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Annual Treatment cost x patient (euro'000	7	7	18	46	53	55	55	55	55	55	55	55	55
Net Sales (euro'000	1,485	1,994	3,134	7,841	11,666	13,860	22,176	36,036	44,352	55,440	55,440	55,440	55,440
growth vs. P1		34%	57%	150%	49%	19%	60%	63%	23%	25%	0%	0%	0%
COGS (euro/unit)	4.0												
COGS (euro'000)	9	12	8	8	10	11	18	29	35	44	44	44	44
% on sale	0.6%	0.6%	0.2%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%
Gross Margi	1,476	1,981	3,126	7,834	11,656	13,849	22,158	36,007	44,317	55,396	55,396	55,396	55,396
% on sale	99.4%	99.4%	99.8%	99.9%	99.9%	99.9%	99.9%	99.9%	99.9%	99.9%	99.9%	99.9%	99.9%
Distributor	0.3%	4	6	9	24	35	42	67	108	133	166	166	166
Registration exp				100	300	200							
Other OPEX	15.0%				875	2,079	3,326	5,405	6,653	8,316	8,316	8,316	8,316
Total OPEX	4	6	109	324	1,110	2,121	3,393	5,514	6,786	8,482	8,482	8,482	8,482
EBIT	1,471	1,975	3,017	7,510	10,547	11,728	18,765	30,494	37,531	46,913	46,913	46,913	46,913
Tax	20.0%	294	395	603	1,502	2,109	2,346	3,753	6,099	7,506	9,383	9,383	9,383
Net Income	1,177	1,580	2,413	6,008	8,437	9,383	15,012	24,395	30,025	37,531	37,531	37,531	37,531
A/R	60	247	332	522	1,307	1,944	2,310	3,696	6,006	7,392	9,240	9,240	9,240
Inventory	360	9	12	8	8	10	11	18	29	35	44	44	44
A/P	30	1	2	10	28	93	178	284	462	568	711	711	711
NWC (euro'000	256	343	520	1,287	1,861	2,143	3,430	5,573	6,859	8,574	8,574	8,574	8,574
NWC change (euro'000		-87	-177	-767	-574	-283	-1,286	-2,143	-1,286	-1,715	0	0	0
Free Cash Flow			2,236	5,242	7,863	9,100	13,726	22,251	28,738	35,816	37,531	37,531	37,531
WACC	15%												
NPV Auto													
NPV Manua													
TV													

233. Si noti che la redditività del progetto in questione risultava per Sigma Tau considerevolmente elevata già considerando un prezzo di vendita per il farmaco non superiore a 5.000 euro a confezione, tale da farle decidere di procedere con la richiesta di designazione orfana e di AIC per la commercializzazione del farmaco orfano in Europa. Ciò implica che la fissazione di un prezzo di vendita ad un livello superiore, come di fatto avvenuto, non avrebbe potuto che avere l'effetto di determinare un ulteriore allargamento della differenza tra prezzi e costi.

ii. *L'analisi economica svolta nel corso del procedimento*

234. A partire dall'analisi sopra descritta, che Sigma Tau ha svolto in via prospettica con riguardo all'aggregato Resto del Mondo, è stata svolta un'analisi di eccessività del prezzo del CDCA Leadiant® praticato in Italia

³⁹⁵ V. doc. 95.6 pag. 22.

utilizzando la stessa metodologia adottata dall'impresa. A tale scopo, è stata calcolata la redditività del progetto di registrazione e commercializzazione del farmaco orfano sulla base dei dati a consuntivo (2014-2020) e dei dati previsionali forniti dalla stessa impresa relativamente al mercato italiano. Come meglio verrà specificato di volta in volta, le ipotesi adottate nello svolgimento dell'analisi sono tutte favorevoli alla Parte.

235. Secondo la teoria finanziaria, i costi e i ricavi da considerare nel calcolo dei flussi di cassa per l'analisi del TIR sono quelli "incrementali", ossia quelli che derivano dalla comparazione della situazione che tiene conto del progetto con quella che si sarebbe verificata in assenza del progetto. Tuttavia, Leadiant, nella sua analisi *ex ante*, sembra considerare i flussi di cassa complessivi e non solo quelli incrementali. Pertanto, nelle elaborazioni che seguono, l'analisi è stata svolta sia tenendo conto dei flussi di cassa complessivi sia dei soli flussi incrementali.

236. Con riguardo all'Italia, negli anni 2014-2015 non vi sono state vendite dello *Xenbilox*®. Nel 2016 e nei primi mesi 2017 lo *Xenbilox*® è stato importato in Italia, tramite il grossista Juers Pharma, cui Sigma Tau ha venduto il prodotto al prezzo *ex factory* di 2.900 euro a confezione. Infine, dal giugno 2017, una volta ritirato lo *Xenbilox*® dal mercato (cfr. sez. III.5.7.i *supra*), l'impresa ha avviato la commercializzazione del *CDCA Leadiant*® in Italia che, in assenza di un prezzo negoziato, è stato venduto alle ASL al prezzo *ex factory* di 15.506,93 euro a confezione, prezzo che era ancora praticato al momento dell'avvio del procedimento. A partire dal marzo 2020, data dell'entrata in vigore dell'accordo negoziale stipulato con AIFA il 19 dicembre 2019, il prodotto è stato venduto al prezzo *ex factory* negoziato di [5.000-7.000] euro, al netto delle riduzioni di legge, e la differenza tra il prezzo corrisposto e quello negoziato, come anticipato, è stata restituita dall'impresa alle ASL successivamente all'entrata in vigore dell'accordo. Nel prosieguo si è ipotizzato, in modo favorevole alla Parte, che il prezzo *ex factory* di [5.000-7.000] euro sia stato applicato a tutte le vendite in Italia dall'inizio del 2020 e che i [6-7] milioni di euro siano stati restituiti dall'impresa al SSN per la gran parte ([6-7] milioni di euro) nel 2020 e che il residuo ([300.000-400.000] euro) sia stato interamente versato nel 2021³⁹⁶.

³⁹⁶ Più in dettaglio, viene ipotizzato: i) che all'accordo sia stata data attuazione dal 1° gennaio 2020 anziché dal giorno successivo alla pubblicazione in Gazzetta Ufficiale (3 marzo 2020), applicando a tutte le vendite del 2020 il prezzo negoziato; ii) che i [6-7] milioni di euro che risultavano già rimborsati al SSN alla data del 7 maggio 2021 (cfr. doc. 122) siano stati interamente versati nel corso dell'anno di entrata in vigore dell'accordo (2020) e che i restanti [300.000-400.000] euro siano interamente versati nel corso 2021.

237. Utilizzando i dati, effettivi e previsionali, delle vendite dello *Xenbilox*® e del *CDCA Leadiant*® forniti dalla Parte per gli anni 2014-2023³⁹⁷ ed ipotizzando, sempre in modo favorevole alla Parte, che le vendite del *CDCA Leadiant*® per gli anni tra il 2024 e il 2027³⁹⁸ non aumentino rispetto a quelle del 2023, sono stati calcolati i ricavi relativi alle vendite in Italia dello *Xenbilox*® e del *CDCA Leadiant*®, riportati nella Tabella 1.

Tabella 1 – Ricavi del progetto CDCA in Italia (valori in euro)

Anno	Quantità <i>Xenbilox</i> ® (Q ^X)	Prezzo <i>Xenbilox</i> ® (P ^X)	Quantità <i>CDCA Leadiant</i> ® (Q ^{CDCA})	Prezzo <i>CDCA Leadiant</i> ® (P ^{CDCA})	Ricavi progetto <i>CDCA Italia</i> * (R ^{P Italia} =Q ^X *P ^X + Q ^{CDCA} *P ^{CDCA})
2016	[100-200]	2.900			[300.000-400.000]
2017	[50-100]	2.900	[100-200]	15.506,93	[2-3 mln]
2018			[300-400]	15.506,93	[5-6 mln]
2019			[300-400]	15.506,93	[5-6 mln]
2020			[300-400]	[5.000-7.000]	[2-3 mln]
2021			[300-400]	[5.000-7.000]	[2-3 mln]
2022			[400-500]	[5.000-7.000]	[2-3 mln]
2023			[400-500]	[5.000-7.000]	[2-3 mln]
2024			[400-500]	[5.000-7.000]	[2-3 mln]
2025			[400-500]	[5.000-7.000]	[2-3 mln]
2026			[400-500]	[5.000-7.000]	[2-3 mln]
2027			[100-200]	[5.000-7.000]	[800.000-900.000]

* Al lordo delle restituzioni al SSN.

238. Con riguardo ai costi del progetto, resi disponibili da Leadiant aggregati a livello europeo³⁹⁹, si osserva che essi sono composti dai costi diretti di produzione e distribuzione dello *Xenbilox*® per gli anni 2014-2017, nonché dai costi diretti e comuni (a consuntivo e previsionali) sostenuti per la registrazione, l'immissione e il mantenimento in commercio del *CDCA Leadiant*® dal 2014 al 2027⁴⁰⁰. Essi, al netto di partite infragruppo (incluse le *royalties inter-company*⁴⁰¹) e oneri finanziari, sono riportati nella Tabella 2.

³⁹⁷ V. doc. 110.1.

³⁹⁸ Per l'anno 2027, è stato considerato solo un terzo delle vendite annue, considerato che l'esclusiva di mercato termina nel mese di aprile.

³⁹⁹ La Parte ha riferito che il proprio sistema contabile non è strutturato in modo da poter differenziare i costi per singolo paese o per i soli paesi appartenenti all'EEA. I costi forniti attengono quindi all'insieme dei paesi (ad eccezione degli USA) in cui è commercializzato *CDCA Leadiant*®, benché la quasi totalità delle attività e dei relativi costi siano stati sostenuti per i paesi dell'EEA. V. docc. 105 e 110.3.

⁴⁰⁰ Anche con riguardo ai costi, stante la circostanza che l'esclusiva di mercato scade nel mese di aprile, per il 2027 è stato considerato un valore pari a un terzo dei costi annui.

⁴⁰¹ Si ritiene che le *royalties intercompany* versate nel 2016 da Leadiant UK a Leadiant US in forza di un accordo di licenza per la commercializzazione di *Xenbilox*® al di fuori degli Stati Uniti non debbano, al pari delle altre partite infragruppo già escluse dalla Parte nel computo dei costi, essere considerate in questa analisi. Si tratta, infatti, di somme versate da una società del gruppo a un'altra società del gruppo, che non costituiscono costi rilevanti ai fini della presente analisi e sono state pertanto escluse.

239. In merito a tali costi, si osserva, con riguardo all'intero periodo 2014-2027, che solo il [40-50%] degli stessi è riferibile a costi direttamente imputabili al prodotto, mentre il restante [50-60%] risulta frutto dell'allocazione operata dalla Parte al *CDCA Leadiant*® dei costi comuni sostenuti dall'impresa per la generalità dei prodotti in portafoglio. Inoltre, del [40-50%] di costi diretti, circa il [10-20%] è relativo ai costi di produzione e distribuzione del prodotto e il [30-40%] a costi regolatori, di accesso al mercato⁴⁰², di *marketing*, legali e, in misura inferiore all'1%, di ricerca e sviluppo⁴⁰³ (anche includendo i costi sostenuti per il miglioramento della qualità dell'API, registrati da Leadiant stessa all'interno di una diversa categoria di costi).

240. Con riguardo ai costi legali inclusi nei costi diretti del *CDCA Leadiant*®, essi includono anche rilevanti costi sostenuti dall'impresa negli anni 2019 e 2020 per consulenze nell'ambito di procedimenti *antitrust* aperti da più autorità di concorrenza nazionali in Europa, a sensi dell'articolo 102, lett. a), del TFUE in relazione alla politica di prezzo applicata dall'impresa per la commercializzazione del farmaco orfano. Costi di questo tipo, benché in misura inferiore, sono previsti anche per ciascun anno dal 2021 al 2027. In linea di principio, tali costi non andrebbero considerati nell'ambito della valutazione dell'abuso di prezzo qui in esame, in quanto essi sono stati sostenuti proprio in ragione della condotta contestata. Nell'analisi qui svolta, tuttavia, in un'ottica conservativa e favorevole alla Parte, tali costi sono stati tenuti in considerazione.

241. Con riferimento, inoltre, al criterio di imputazione dei costi comuni al *CDCA Leadiant*® utilizzato dall'impresa, ossia la stima del tempo di lavoro impiegato dai propri dipendenti sui diversi prodotti in portafoglio (peraltro sulla base di una stima *ex post* effettuata dalla Parte stessa), che porta ad imputare al farmaco orfano ben il [30-40%] del totale dei costi comuni sostenuti dall'impresa nell'arco temporale 2014-2027 (e di oltre il 60% guardando al periodo 2016-2020), si osserva come anche tale criterio possa essere viziato dalla circostanza che il tempo speso su tale prodotto sia stato così elevato proprio perché ha richiesto un ammontare di lavoro significativo per le attività regolatorie, mediche e di accesso al mercato volte a supportare la domanda di un prezzo potenzialmente eccessivo. Con il criterio utilizzato

⁴⁰² Tra questi, i costi riconducibili all'informazione scientifica (*disease awareness*) ammontano a circa [100.000-200.000] euro. V. doc. 110.3.

⁴⁰³ Di questi, circa [100.000-200.000] euro sono riconducibili allo sviluppo della c.d. "*easy to swallow formulation*". v. doc. 110.3.

dalla Parte, i costi indiretti allocati al *CDCA Leadiant*® costituiscono oltre il 50% dei costi totali del prodotto che la Parte ha dichiarato per l'arco temporale 2014-2027. Tuttavia, anche in questo caso, con un approccio estremamente concessivo, non sono stati apportati correttivi al criterio di allocazione dei costi comuni individuato dalla Parte.

242. I costi del progetto riferibili all'Italia sono stati ottenuti sulla base della quota delle vendite avvenute in Italia rispetto a quelle complessive⁴⁰⁴ (per gli anni 2014-2016, tenendo un approccio favorevole alla Parte, ai soli fini dell'attribuzione dei costi del progetto CDCA all'Italia è stata utilizzata la quota media dei volumi di vendita in Italia per gli anni 2017-2027 pari al [10-15%], essendo i volumi di vendita dello *Xenbilox*® in Italia pari a zero per gli anni 2014-2015 ed esigui per l'anno 2016⁴⁰⁵).

Tabella 2 – Costi del progetto CDCA per l'Italia (valori in euro)

Anno	Costi Xenbilox® (C ^X)	Costi CDCA Leadiant® (C ^{CDCA})	Costi progetto CDCA (C ^P =C ^X +C ^{CDCA})	Volumi Italia su volumi totali (%)	Costi progetto CDCA Italia (C ^P Italia = C ^P *% volumi Italia)
2014	[200.000-300.000]	[1-2 mln]	[2-3 mln]	[10-15]	[200.000-300.000]
2015	[300.000-400.000]	[6-7 mln]	[7-8 mln]	[10-15]	[800.000-900.000]
2016	[50.000-100.000]	[7-8 mln]	[7-8 mln]	[10-15]	[900.000-1 mln]
2017	[1-50.000]	[7-8 mln]	[7-8 mln]	[10-15]	[900.000-1 mln]
2018		[7-8 mln]	[7-8 mln]	[10-15]	[900.000-1 mln]
2019		[10-20 mln]	[10-20 mln]	[10-15]	[1-2 mln]
2020		[10-20 mln]	[10-20 mln]	[5-10]	[1-2 mln]
2021		[9-10 mln]	[9-10 mln]	[10-15]	[1-2 mln]
2022		[7-8 mln]	[7-8 mln]	[10-15]	[900.000-1 mln]
2023		[6-7 mln]	[6-7 mln]	[10-15]	[800.000-900.000]
2024		[6-7 mln]	[6-7 mln]	[10-15]	[800.000-900.000]
2025		[6-7 mln]	[6-7 mln]	[10-15]	[800.000-900.000]
2026		[6-7 mln]	[6-7 mln]	[10-15]	[800.000-900.000]
2027		[1-2 mln]	[1-2 mln]	[10-15]	[200.000 - 300.000]

243. Per il calcolo del TIR del progetto CDCA è necessario determinare, a partire dai costi e ricavi sopra rappresentati, i flussi di cassa (ossia la differenza

⁴⁰⁴ A partire dall'anno 2021, sono state considerate pari a zero le vendite di *CDCA Leadiant*® nei Paesi Bassi, in considerazione della modifica normativa che dal 2019 ha consentito l'allestimento di produzioni galeniche anche in presenza di un farmaco orfano. Per il dettaglio dei calcoli effettuati, si veda l'Appendice economica.

⁴⁰⁵ Questo criterio di imputazione dei costi è favorevole alla Parte perché consente di tenere conto di una parte dei costi sostenuti per lo *Xenbilox*® e per il *CDCA Leadiant*® pur in assenza di vendite (anni 2014-2015) o di vendite esigue (anno 2016) in Italia.

tra entrate e uscite di natura monetaria che si sono verificate nel corso di un periodo) effettivamente conseguiti per il periodo 2014-2020 e i flussi di cassa attesi per il periodo 2021-2027, ossia fino al termine dell'esclusiva decennale di mercato.

244. A tal fine, nella Tabella 3 sono stati calcolati gli utili annui afferenti all'Italia relativi al progetto CDCA come differenza tra i ricavi e i costi del progetto; all'utile degli anni 2020 e 2021 sono stati sottratti i rimborsi al SSN effettuati dalla Parte in esecuzione dell'accordo con l'AIFA e relativi alla differenza tra prezzo corrisposto e prezzo negoziato. Agli utili così calcolati è stata inoltre applicata l'aliquota fiscale media sostenuta da Sigma Tau/Leadiant nel periodo 2014-2019 come risultante dai bilanci depositati dalla società Leadiant Biosciences Ltd. e dalle sue danti causa⁴⁰⁶. In particolare, essa risulta pari a 21%⁴⁰⁷. Si noti che l'aliquota qui impiegata risulta quella più elevata (e quindi più favorevole alla Parte) sia rispetto a quella utilizzata dalla stessa Sigma Tau nell'analisi *ex ante* sopra descritta (pari al 20%)⁴⁰⁸ sia dell'aliquota fiscale media registrata in Europa nel settore farmaceutico nel medesimo periodo (pari al 19%)⁴⁰⁹. È stata inoltre sottratta, per ciascun anno, la variazione del capitale circolante netto (CCN) rispetto al periodo precedente⁴¹⁰. La variazione del CCN è stata calcolata utilizzando le modalità adottate da Sigma Tau nel suo modello di valutazione *ex ante*⁴¹¹.

Tabella 3 – Flussi di cassa del progetto CDCA Leadiant® per l'Italia (valori in euro)

Anno	Utile progetto CDCA Italia (U ^P Italia=R ^P Italia – C ^P Italia)	Utile progetto CDCA Italia al netto delle tasse	Variazione CCN	Flusso di cassa progetto CDCA Italia
2014	<i>-[200.000-300.000]</i>	<i>-[200.000-300.000]</i>	0	<i>-[200.000-300.000]</i>

⁴⁰⁶ V. docc. 129 e 131 e relativi allegati.

⁴⁰⁷ Nel calcolare l'effetto fiscale è stato ipotizzato un meccanismo di riporto fiscale delle perdite, ossia che le perdite fiscali eventualmente conseguite in un anno possano essere portate in diminuzione dei redditi degli anni successivi. Per il dettaglio dei calcoli effettuati, si veda l'Appendice economica.

⁴⁰⁸ V. doc. 95.6.

⁴⁰⁹ *Dataset Damodaran online, Effective tax rate by industry – Europe – media anni 2014-2019* del dato "Average across only money-making companies" relativo al settore "Drugs (Pharmaceutical)" (http://people.stern.nyu.edu/adamodar/New_Home_Page/dataarchived.html).

⁴¹⁰ Il capitale circolante netto (CCN) di un'impresa è la differenza tra le sue attività a breve termine (crediti commerciali, magazzino, altre attività a breve) e le sue passività a breve termine (debiti commerciali, altre passività a breve). Una riduzione del CCN genera un flusso di cassa positivo, al contrario un suo aumento genera un flusso di cassa negativo. Stante l'esiguità del relativo valore, non sono stati considerati gli ammortamenti, che in linea di principio avrebbero dovuto anch'essi essere sommati all'utile per ottenere il flusso di cassa. Poiché essi avrebbero incrementato, seppur marginalmente, il valore dei flussi di cassa, tale scelta risulta comunque favorevole alla Parte. Stante l'esiguità del relativo valore, non sono stati considerati gli ammortamenti, che in linea di principio avrebbero dovuto anch'essi essere sommati all'utile per ottenere il flusso di cassa. Poiché essi avrebbero incrementato, seppur marginalmente, il valore dei flussi di cassa, tale scelta risulta comunque favorevole alla Parte.

⁴¹¹ V. doc. 95.6. Per il dettaglio dei calcoli effettuati, si veda l'Appendice economica.

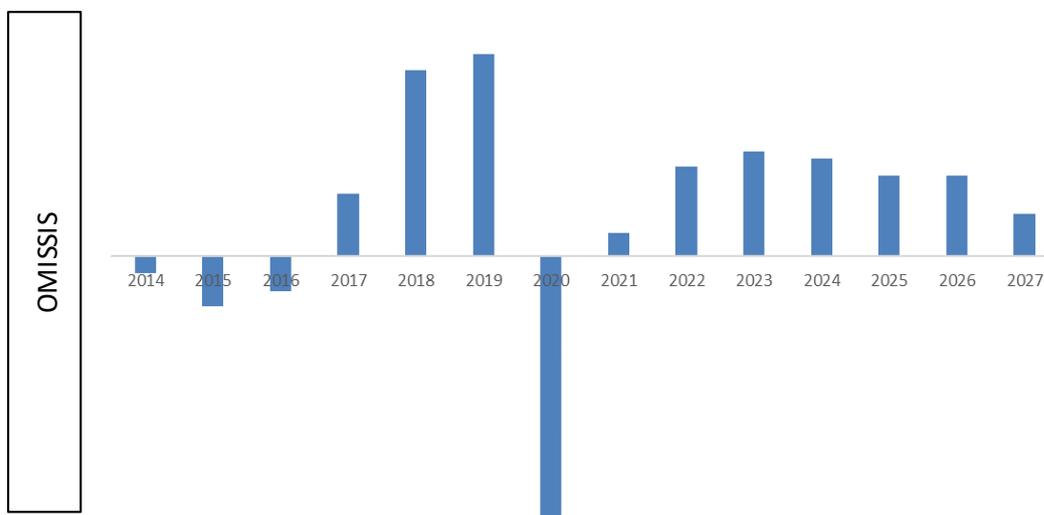
Anno	Utile progetto CDCA Italia (U ^P Italia=R ^P Italia – C ^P Italia)	Utile progetto CDCA Italia al netto delle tasse	Variazione CCN	Flusso di cassa progetto CDCA Italia
2015	-[800.000-900.000]	-[800.000-900.000]	-[1-50.000]	-[800.000-900.000]
2016	-[500.000-600.000]	-[500.000-600.000]	[1-50.000]	-[500.000-600.000]
2017	[1-2 mln]	[1-2 mln]	[300.000-400.000]	[1-2 mln]
2018	[4-5 mln]	[3-4 mln]	[500.000-600.000]	[3-4 mln]
2019	[4-5 mln]	[3-4 mln]	[1-50.000]	[3-4 mln]
2020	-[5-6 mln]*	-[5-6 mln]	-[1-2 mln]	-[4-5 mln]
2021	[900.000-1 mln]**	[900.000-1 mln]	[500.000-600.000]	[300.000-400.000]
2022	[1-2 mln]	[1-2 mln]	[50.000-100.000]	[1-2 mln]
2023	[1-2 mln]	[1-2 mln]	[1-50.000]	[1-2 mln]
2024	[1-2 mln]	[1-2 mln]	[1-50.000]	[1-2 mln]
2025	[1-2 mln]	[1-2 mln]	[1-50.000]	[1-2 mln]
2026	[1-2 mln]	[1-2 mln]	[1-50.000]	[1-2 mln]
2027	[600.000-700.000]	[400.000-500.000]	-[200.000-300.000]	[700.000-800.000]

*Sulla base delle ipotesi delle restituzioni al SSN della differenza tra prezzo negoziato e prezzo pagato, nel 2020 sono stati restituiti agli ospedali [6-7] milioni di euro.

** Si ipotizza che i restanti [300.000-400.000] euro vengano interamente rimborsati nel 2021.

245. La Figura 3 mostra l'andamento dei flussi di cassa di progetto riferibili all'Italia per il periodo 2014-2027. I flussi negativi per gli anni 2014-2016 riflettono i costi connessi alle attività propedeutiche all'ottenimento della designazione orfana per il CDCA e alla registrazione del *CDCA Leadiant*® quale farmaco orfano per la cura della CTX e sono solo parzialmente compensati, in Italia, dalle vendite dello *Xenbilox*® al prezzo incrementato. Dal 2017 il progetto ha iniziato a produrre flussi di cassa ampiamente positivi, ad eccezione del 2020, anno nel quale è avvenuta la restituzione della quasi totalità della somma pattuita nell'accordo con AIFA.

Figura 3 - Flussi di cassa del progetto CDCA Leadiant® per l'Italia (migliaia di euro)



246. Il calcolo del tasso interno di rendimento per il periodo 2014-2027, ossia l'intero arco temporale del progetto, fornisce un valore del [50-60%]. Tale valore deve essere confrontato con il costo del capitale (il WACC) per determinare la profittabilità del progetto.

247. Nel caso di specie, si ritiene opportuno utilizzare il valore del WACC adoperato dalla stessa Sigma Tau nella sua analisi *ex ante*. Ancora una volta in un'ottica favorevole alla Parte, verrà considerato il valore più elevato, quello associato al “*best case scenario*” - che incorpora quindi una più elevata componente di rischio – pari al 15%. Si ritiene che tale valore sia significativamente concessivo, considerato che il WACC medio osservato per le imprese del settore farmaceutico in Europa occidentale nel 2014 ammonta al 10%⁴¹².

248. Pertanto, sulla base dell'analisi sopra esposta, il prezzo di vendita del CDCA *Leadiant*® in Italia genera un tasso di rendimento del progetto pari a [tre-quattro] volte il costo del capitale.

249. Sempre in via cautelativa per la Parte, si è proceduto ad effettuare l'analisi del TIR anche prendendo a riferimento i soli flussi di cassa incrementali, ossia quelli attribuibili al progetto e che, in mancanza dello stesso, non si sarebbero verificati. Nel caso di specie, poiché il progetto oggetto di valutazione consiste nel lancio di un nuovo prodotto (CDCA *Leadiant*®) che rimpiazza un prodotto esistente (*Xenbilox*®), si è proceduto a tenere conto, nel calcolo dei flussi di cassa rilevanti, dei soli ricavi e costi incrementali, ossia della differenza tra i ricavi (costi) ascrivibili al nuovo prodotto e i ricavi (costi) relativi al prodotto rimpiazzato, che sarebbero stati realizzati (sostenuti) in assenza del progetto.

250. Oltre ai sopra richiamati documenti, che mostrano che l'aumento del prezzo *ex factory* dello *Xenbilox*® da 660 a 2.900 a metà del 2014 euro era parte integrante del progetto CDCA (cfr. parr. 109 e 113 *supra*), vengono in rilievo altri documenti agli atti che mostrano che se la registrazione del farmaco orfano non fosse andata a buon fine, Sigma Tau avrebbe continuato a vendere lo *Xenbilox*® somministrato *off label* per la cura della CTX⁴¹³ e che, in assenza di progetto, non erano previsti incrementi di prezzo per lo

⁴¹² Cfr. Dataset Damodaran online, *Cost of Capital by industry – Europe* – anno 2014, dato “*Cost of Capital*” relativo al settore “*Drugs (Pharmaceutical)*”, disponibile su <http://www.stern.nyu.edu/~adamodar/pc/archives/waccEurope14.xls>.

⁴¹³ V., *inter alia*, doc. 22.7.129.

Xenbilox®⁴¹⁴ per gli anni a venire. In particolare, in un documento datato agosto 2014, si legge che, in assenza del progetto in questione, i ricavi di *Xenbilox*® sarebbero rimasti in linea con quelli degli anni precedenti (“*Base case 2015-19 forecast is conservative and includes 2 Mln€ flat sales in EU only, consistent with historical trend*”)⁴¹⁵. Nello stesso documento, i ricavi incrementali derivanti dal progetto CDCA sono indicati e quantificati separatamente (“*What-if: Xenbilox price increase and global registration... Based on a preliminary analysis driven by assumptions on price increase, prevalence and diagnosis rate, Xenbilox shows a great potential. A global registration (EMA+FDA) with a significant price increase (€110k annual treatment per patient in EU and about €140k in US) may lead up to 29 Mln sales increase in 2019 (best case +80Mln) and 31 Mln in EBITDA (best case +69 Mln)*”). Ipotizzando un prezzo a confezione di circa 10.000 euro, Leadiant riteneva quindi di poter incrementare il proprio fatturato di 29 milioni di euro annui, indicati nel documento come “*Xenbilox Incremental sales*”⁴¹⁶ rispetto allo scenario in assenza di progetto, in cui i ricavi sono quantificati in 2 milioni di euro, in linea con i ricavi degli anni precedenti quando *Xenbilox*® veniva venduto a un prezzo di 660 euro a confezione.

251. Pertanto, i flussi di cassa incrementali ascrivibili al progetto CDCA da considerare sono quelli differenziali rispetto allo scenario in assenza del progetto stesso, ossia la continuazione della vendita dello *Xenbilox*® *off label* al prezzo di 660 euro a confezione in vigore prima del progetto⁴¹⁷. Conseguentemente, i ricavi incrementali sono stati calcolati sottraendo, ai ricavi realizzati o attesi dalla Parte, i ricavi che sarebbero comunque stati realizzati vendendo lo *Xenbilox*® a 660 euro.

252. Con riguardo ai costi incrementali, ossia i costi che non sarebbero stati sostenuti in assenza del progetto CDCA (ma proseguendo con la vendita dello *Xenbilox*® somministrato *off label*), la Parte ha fornito una stima degli stessi che non appare realistica per i seguenti motivi. In primo luogo, nella stima dei costi incrementali fornita⁴¹⁸, la Parte ha considerato tutti i costi diretti del CDCA *Leadiant*® come incrementali: ciò non può essere verosimile, atteso

⁴¹⁴ Doc. 95.5, pag. 41.

⁴¹⁵ Doc. 95.5.

⁴¹⁶ Le vendite incrementali di *Xenbilox*® sono quantificate addirittura in 80 milioni nello scenario “*best case*”, in cui viene ipotizzato un significativo incremento nel tasso di diagnosi della malattia e, quindi, nelle quantità vendute.

⁴¹⁷ Sempre in un’ottica di favore per la Parte, non si è tenuto conto del fatto che, in assenza del progetto CDCA e delle relative attività tese ad incentivare la diagnosi della malattia, le vendite *off label* di *Xenbilox*® a partire dal 2017 avrebbero potuto essere inferiori a quelle verificatesi o previste per il CDCA *Leadiant*®.

⁴¹⁸ V. docc. 110, 110.5 e 127.

che il processo produttivo del *CDCA Leadiant*® non risulta discostarsi significativamente da quello dello *Xenbilox*® e quindi una gran parte di questi costi sarebbero stati comunque sostenuti in assenza del progetto.

253. In secondo luogo, si osserva che la Parte ha fornito il valore dei costi comuni incrementali non – come ci si aspetterebbe – scorporando dai costi comuni attribuiti al *CDCA Leadiant*® quelli che sarebbero stati sostenuti comunque in assenza del progetto; diversamente, l'impresa ha operato questa stima a partire dai costi comuni totali, ovvero sostenuti dall'impresa per la produzione e commercializzazione di tutti i prodotti in portafoglio. Tale modalità di individuazione dei costi incrementali porta al paradosso che per alcuni anni – e segnatamente quelli iniziali e finali del progetto – i costi incrementali del *CDCA Leadiant*® sarebbero superiori ai costi totali riferiti dalla stessa Leadiant al medesimo prodotto, mentre, nell'intero periodo del progetto, i costi incrementali e i costi totali del *CDCA Leadiant*® sostanzialmente coinciderebbero. In altre parole, secondo la Parte, tutti i costi comuni attribuiti al *CDCA Leadiant*®, che come già notato (cfr. par. 239 *supra*), rappresentano oltre la metà dei costi totali del prodotto lungo l'arco temporale del progetto, avrebbero natura incrementale.

254. Inoltre, secondo la Parte, per i primi 8 anni del progetto (2014-2021) oltre il 50% dei costi comuni totali, ossia quelli sostenuti per tutti i prodotti in portafoglio, sarebbe incrementale al *CDCA Leadiant*®. Ciò in quanto, se il CDCA non avesse ottenuto la designazione come farmaco orfano, l'impresa, pur continuando a commercializzare gli altri prodotti in portafoglio (incluso lo *Xenbilox*® somministrato *off label*) avrebbe significativamente ridotto la propria struttura in Europa, *[omissis]*.

255. Sul punto si rileva come lo scenario di drastica riduzione della struttura europea di Leadiant in caso di esito negativo del progetto CDCA non appare suffragato da alcuna evidenza concreta. La documentazione versata in atti mostra, invece, come l'impresa prevedesse, in questo caso, di continuare comunque nella vendita di *Xenbilox*® *off label* senza riuscire ad espandere le proprie vendite, ma mai ipotizzando una drastica ristrutturazione della propria presenza europea⁴¹⁹.

256. Si consideri inoltre che la stessa Parte ha fornito una stima dei costi incrementali pluriennale (*[50-60%]* dei costi comuni totali per gli anni 2014-2021 e *[20-30%]* per gli anni 2022-2027), rappresentando che “*la stima anno per anno dei costi comuni incrementali ... non fornirebbe un valore*

⁴¹⁹ V. doc. 22.7.129.

informativo aggiunto”⁴²⁰ e che l’allocazione più granulare dei costi comuni anno per anno sia stata svolta (nel definire il dato relativo ai costi totali del CDCA Leadiant®), utilizzando la chiave di allocazione del tempo lavorato.

257. Tutto ciò considerato, si ritiene comunque più cautelativo nel prosieguo dell’analisi dei flussi di cassa incrementali considerare i costi totali del CDCA Leadiant® forniti dalla Parte. Si noti che tale scelta risulta estremamente favorevole per la Parte, dal momento che i costi incrementali sono per definizione un sottoinsieme dei costi totali.

258. La Tabella 4 mostra gli utili incrementali relativi al progetto CDCA, ricavati considerando i ricavi incrementali (ossia al netto dei ricavi derivanti dalle vendite di Xenbilox® che si sarebbero comunque verificate) meno i costi incrementali (che nel caso di specie, con un approccio estremamente favorevole alla Parte, si ritengono coincidere con costi totali per i motivi sopra illustrati). Il calcolo dell’utile al netto delle tasse e della variazione del CNN al fine di determinare i flussi di cassa incrementali è stato realizzato in conformità a quanto già effettuato per il calcolo dei flussi di cassa complessivi⁴²¹.

Tabella 4 – Flussi di cassa incrementali del progetto CDCA Leadiant® per l’Italia (valori in euro)

Anno	Utile incrementale progetto CDCA Italia (R ^P incrementali Italia – C ^P incrementali Italia)	Utile incrementale progetto CDCA Italia al netto delle tasse	Variazione CCN	Flusso di cassa incrementale progetto CDCA Italia
2014	[-200.000-300.000]	[-200.000-300.000]	0	[-200.000-300.000]
2015	[-800.000-900.000]	[-800.000-900.000]	[-1-50.000]	[-800.000-900.000]
2016	[-600.000-700.000]	[-600.000-700.000]	[1-50.000]	[-600.000-700.000]
2017	[1-2 mln]	[1-2 mln]	[300.000-400.000]	[800.000-900.000]
2018	[4-5 mln]	[3-4 mln]	[500.000-600.000]	[2-3 mln]
2019	[4-5 mln]	[3-4 mln]	[1-50.000]	[3-4 mln]
2020	[-5-6 mln]*	[-5-6 mln]	[-1-2 mln]	[-4-5 mln]
2021	[600.000-700.000]**	[600.000-700.000]	[500.000-600.000]	[100.000-200.000]
2022	[1-2 mln]	[1-2 mln]	[50.000-100.000]	[1-2 mln]
2023	[1-2 mln]	[1-2 mln]	[1-50.000]	[1-2 mln]
2024	[1-2 mln]	[1-2 mln]	[1-50.000]	[1-2 mln]
2025	[1-2 mln]	[1-2 mln]	[1-50.000]	[1-2 mln]
2026	[1-2 mln]	[1-2 mln]	[1-50.000]	[1-2 mln]
2027	[300.000-400.000]	[200.000-300.000]	[-200.000-300.000]	[400.000-500.000]

* Sulla base delle ipotesi delle restituzioni al SSN della differenza tra prezzo negoziato e prezzo pagato, nel 2020 sono stati restituiti agli ospedali [6-7] milioni di euro.

** Si ipotizza che i restanti [300.000-400.000] euro vengano interamente rimborsati nel 2021.

⁴²⁰ V. doc. 127.

⁴²¹ Per il calcolo dettagliato, si veda l’Appendice economica.

259. La Figura 4 mostra i flussi di cassa incrementali del progetto CDCA, ottenuti come sopra descritto, confrontati con i flussi di cassa complessivi (già riportati nella Figura 3). I flussi incrementali sono più contenuti dei flussi non incrementali, in quanto dai secondi non sono state sottratte le vendite di *Xenbilox*[®] (che avrebbero comunque avuto luogo in assenza del progetto). L'utilizzo dei flussi di cassa incrementali risulta, pertanto, favorevole alla Parte.

Figura 4 - Flussi di cassa incrementali e complessivi del progetto CDCA per l'Italia (migliaia di euro)



260. Il risultato del calcolo del tasso interno di rendimento sui flussi di cassa incrementali per il periodo 2014-2027, corrispondente all'intero arco temporale del progetto, fornisce un valore del [40-50%]. Anche in questo caso, considerando sempre un costo del capitale pari al 15% in un'ottica favorevole alla Parte, i prezzi applicati da Leadiant generano una redditività del progetto tripla rispetto al costo del capitale.

III.6.3 L'analisi del cost plus

261. La seconda metodologia di analisi di eccessività del prezzo utilizzata consiste nell'esaminare la sproporzione tra i prezzi applicati e i costi sostenuti da Leadiant per il *CDCA Leadiant*[®], secondo la seguente relazione:

$$PQ - (C + ROS) = EXC.$$

262. Il valore tra parentesi rappresenta il c.d. *cost plus* (C⁺) ed è dato dalla somma dei costi (indicati con C e composti tanto dai costi direttamente imputabili al prodotto quanto dalla quota dei costi indiretti attribuiti allo stesso) e una misura della ragionevole redditività d'impresa (*Return on Sales* o ROS).

263. La differenza tra i ricavi (PQ) e il *cost plus* rappresenta l'eccesso (EXC) di cui dovrà valutarsi l'eventuale sproporzione. La misura dell'eccesso così ottenuta verrà rapportata al *cost plus* per ottenere un valore percentuale (EXC%), invariante rispetto ai volumi di vendita e confrontabile con i risultati raggiunti in altri casi di prezzi ingiustificatamente gravosi.

264. Nel caso di specie, l'eccesso è stato calcolato a partire dal giugno 2017, anno di avvio della commercializzazione del *CDCA Leadiant*® in Italia, e considerato sia fino al 2020, ultimo anno intero per il quale si sono effettivamente verificate vendite del *CDCA Leadiant*®, sia fino al termine dell'esclusiva di mercato, ossia aprile 2027, basandosi sui dati relativi a costi e ricavi forniti dalla Parte.

265. Ai fini del calcolo dei ricavi, sono state moltiplicate, per ciascun anno, le quantità vendute in Italia a partire dal giugno 2017 (effettive fino al 2020 e stimate dal 2021 in poi) per il prezzo unitario di [5.000-7.000] euro. Ciò in quanto il prezzo negoziato nell'accordo con AIFA, al netto delle riduzioni di legge, è stato applicato retroattivamente alle vendite realizzate agli ospedali in classe Cnn tramite un meccanismo di restituzione della differenza tra il prezzo corrisposto e quello negoziato. Nell'analisi che segue, non essendo rilevante la manifestazione monetaria dei ricavi bensì la relativa competenza economica, si considererà come se il prezzo negoziato sia stato applicato *ab origine*⁴²².

266. Per quanto riguarda l'insieme dei costi, diretti e indiretti, sono stati presi in considerazione i dati già considerati nella metodologia del TIR (cfr. Tabella 2).

267. Con riguardo alla misura della profittabilità dell'impresa, che assicuri alla stessa una congrua remunerazione della propria attività, si è scelto, in continuità con i precedenti casi di prezzi ingiustificatamente gravosi nel settore farmaceutico⁴²³, di utilizzare un indice di bilancio che misura la

⁴²² Dalle informazioni fornite dall'impresa, il differenziale tra quanto pagato dalle ASL negli anni 2017-2019 e quanto dovuto se fosse stato applicato *ab origine* il prezzo negoziato risulta superiore ai [6-7] milioni pattuiti all'interno dell'accordo con AIFA. Da ciò deriverebbe che i ricavi effettivi sono stati superiori a quelli che si sarebbero verificati in applicazione del prezzo negoziato a tutte le vendite. Tuttavia, in un'ottica favorevole alla Parte, per il calcolo dei ricavi si applicherà il prezzo negoziato a tutte le vendite di *CDCA Leadiant*®.

⁴²³ V. il provv. AGCM n. 26185 del 29 settembre 2016, A480 – *Incremento prezzo farmaci Aspen*.

redditività delle vendite, il ROS (dato dal rapporto tra risultato operativo e vendite). La scelta di tale indicatore appare opportuna in quanto il progetto CDCA consiste nella sostanza in un *repurposing* dello *Xenbilox®*, prodotto già presente nel portafoglio dell'impresa, e non risulta caratterizzato da elevati livelli di investimenti né di rischio. Al fine di identificare un valore opportuno del ROS che possa rappresentare un ragionevole margine di profittabilità per l'attività d'impresa, è stato considerato il dato medio relativo al ROS delle imprese del settore farmaceutico in Europa occidentale nel periodo 2014-2019, che ammonta al 20,54%⁴²⁴ (nel prosieguo dell'analisi approssimato per eccesso al 21%). Si noti che tale *benchmark* di redditività risulta essere significativamente superiore a quello utilizzato nei precedenti dell'Autorità⁴²⁵. Considerato che l'istruttoria è tesa a verificare l'eventuale imposizione di prezzi eccessivi, si ritiene non appropriato calcolare il ROS a partire dal fatturato realizzato applicando detti prezzi. Di conseguenza, il ragionevole ritorno per l'impresa verrà calcolato applicando un adeguato *mark up* sui costi (*cost uplift*) basato sul ROS sopra individuato⁴²⁶.

Tabella 5 – Calcolo del cost plus e dell'eccessività in percentuale (valori in euro)

Anno	Quantità CDCA Leadiant® (Q ^{CDCA})	Prezzo CDCA Leadiant® (P ^{CDCA})	Ricavi CDCA Leadiant® (R ^{CDCA} = P ^{CDCA} *Q ^{CDCA})	Costi CDCA Leadiant® (C ^{CDCA})	C ⁺ (C ^{CDCA} /(1-ROS))	EXC % ((R ^{CDCA} - C ⁺)/C ⁺)
giu-dic 2017	[100-200]	[5.000-7.000]	[800.000-900.000]	[500.000-600.000]*	[600.000-700.000]	[20-30%]
2018	[300-400]	[5.000-7.000]	[2-3 mln]	[900.000-1 mln]	[1-2 mln]	[80-90%]
2019	[300-400]	[5.000-7.000]	[2-3 mln]	[1-2 mln]	[1-2 mln]	[60-70%]
2020	[300-400]	[5.000-7.000]	[2-3 mln]	[1-2 mln]	[1-2 mln]	[60-70%]
2021	[300-400]	[5.000-7.000]	[2-3 mln]	[1-2 mln]	[1-2 mln]	[50-60%]
2022	[400-500]	[5.000-7.000]	[2-3 mln]	[900.000-1 mln]	[1-2 mln]	[100-150%]
2023	[400-500]	[5.000-7.000]	[2-3 mln]	[800.000-900.000]	[1-2 mln]	[100-150%]
2024	[400-500]	[5.000-7.000]	[2-3 mln]	[800.000-900.000]	[1-2 mln]	[100-150%]
2025	[400-500]	[5.000-7.000]	[2-3 mln]	[800.000-900.000]	[1-2 mln]	[100-150%]

⁴²⁴ V. Dataset Damodaran online, *Operating and Net Margins by Industry – Europe – media anni 2014-2019* del dato “Pre-tax Unadjusted Operating Margin” relativo al settore “Drugs (Pharmaceutical)”, disponibile su http://people.stern.nyu.edu/adamodar/New_Home_Page/dataarchived.html.

⁴²⁵ Cfr. A480 – Incremento prezzo farmaci Aspen, cit., par. 174, 182, 319, in cui è stato utilizzato un ROS del 13%.

⁴²⁶ Cfr. Decisione CMA Pfizer/Flynn, punto III.C.5.56. Il coefficiente da applicare ai costi per ottenere il *cost plus* è pari a 1/(1-ROS).

Anno	Quantità CDCA Leadiant® (Q ^{CDCA})	Prezzo CDCA Leadiant® (P ^{CDCA})	Ricavi CDCA Leadiant® (R ^{CDCA} =P ^{CDCA} *Q ^{CDCA})	Costi CDCA Leadiant® (C ^{CDCA})	C ⁺ (C ^{CDCA} /(1-ROS))	EXC % ((R ^{CDCA} - C ⁺)/C ⁺)
2026	[400-500]	[5.000-7.000]	[2-3 mln]	[800.000-900.000]	[1-2 mln]	[100-150%]
2027	[100-200]	[5.000-7.000]	[800.000-900.000]	[200.000-300.000]	[300.000-400.000]	[150-200%]
giu 2017- dic 2020	[1.000-2.000]	[5.000-7.000]	[7-8 mln]	[3-4 mln]	[4-5 mln]	[60-70%]
giu 2017- apr 2027	[3.000-4.000]	[5.000-7.000]	[20-30 mln]	[10-20 mln]	[10-20 mln]	[90-100%]

* Considerato che le vendite di CDCA Leadiant® in Italia sono cominciate nel giugno 2017, i costi sostenuti nel 2017 dall'impresa sono stati riproporzionati a un equivalente periodo dell'anno.

268. A partire dal giugno 2017, come risulta dalla Tabella 5, la Parte ha riportato ricavi in eccesso dei costi (incluso un congruo margine di remunerazione); tale eccesso, in percentuale del *cost plus*, nel periodo 2017-2020 assume valori compresi tra il [20-30%] e il [80-90%], con un eccesso relativo a tutto il periodo pari al [60-70%]. Considerando l'intero periodo di esclusiva di mercato, ossia fino ad aprile 2027, l'eccesso percentuale ammonta al [90-100%].

IV. LE ARGOMENTAZIONI DELLE PARTI

IV.1 *Eccezioni di carattere procedurale*

269. In via preliminare, Leadiant ha lamentato la lesione del principio di parità delle armi tra accusa e difesa in conseguenza del differimento della data dell'audizione dopo che essa aveva già provveduto al deposito delle proprie memorie. L'impresa infatti ritiene che l'equità del contraddittorio tra la Parte e gli Uffici dinanzi al Collegio in sede di audizione finale sia stata alterata dal fatto che, in ragione del differimento dell'audizione finale, gli Uffici hanno potuto beneficiare di un lasso di tempo più che triplo (17 giorni) di quello previsto dal citato DPR (5 giorni) per l'analisi delle memorie di parte. Pertanto, in considerazione del differimento dell'audizione finale sarebbe stato opportuno che l'Autorità individuasse apposite modalità per assicurare la parità delle armi anche nel caso di specie.

IV.2 *L'esistenza di una posizione dominante in capo Leadiant*

270. Con riguardo all'attribuzione a Leadiant di una posizione dominante nel mercato nazionale dei farmaci a base di CDCA per la cura della CTX – la cui definizione non è stata oggetto di contro-argomentazioni della Parte – dal gennaio 2016, l'impresa ritiene che tale posizione di preminenza non sussistesse prima del conseguimento dell'AIC per il farmaco orfano. Poiché lo *Xenbilox*®, autorizzato in Germania per il trattamento dei calcoli biliari, ma privo di AIC in Italia, veniva importato sul mercato domestico da grossisti indipendenti (in maniera totalmente indipendente e peraltro in quantità molto limitate e solo per alcuni mesi a cavallo fra il 2016 ed il 2017⁴²⁷), Leadiant non era direttamente attiva nel mercato nazionale. Pertanto, non sarebbe possibile attribuirle una vera e propria posizione di mercato in Italia⁴²⁸.

271. In ogni caso, secondo la Parte, la posizione di mercato di Leadiant era contendibile da diversi soggetti in grado di immettere sul mercato prodotti a base di CDCA, sia di natura galenica sia di natura industriale.

272. Per quanto riguarda i primi, Leadiant ritiene che PCA non fosse, e non sia, l'unico operatore credibile presente nel mercato del CDCA come principio attivo di grado farmaceutico in grado fornire il CDCA alle farmacie ospedaliere che avessero voluto produrre il farmaco in forma galenica. Ciò sarebbe dimostrato da *i*) un estratto storico del *database* di *Thomson Reuters Newport Global*, che evidenzierebbe la presenza sul mercato di (almeno) 15 fornitori alternativi di CDCA già nel 2015, *ii*) l'offerta di fornitura di CDCA a PCA da parte di un grossista di principi attivi di grado farmaceutico, il quale con tutta probabilità si riforniva a sua volta da un produttore cinese, nel 2017, *iii*) l'offerta di CDCA presentata da Pierre Fabre direttamente a Leadiant nel 2019 *iv*) l'accertata esistenza, dall'inizio del 2020, di una fonte cinese di CDCA che risultava operativa in Europa attraverso la vendita del principio attivo all'ospedale di Amsterdam, il quale dal febbraio 2020 ha allestito una produzione galenica capace di aderire alle specifiche della Farmacopea europea, e, infine, *v*) l'esistenza di almeno due operatori che dispongono delle AIC relative a prodotti farmaceutici a base di CDCA (*Chenodal*, commercializzato negli Stati Uniti da Retrophin e *Chino*, commercializzato in Giappone da Fujimoto Pharmaceutical Corporation) e che acquisterebbero il principio attivo da fornitori diversi da PCA⁴²⁹. Altresì occorrerebbe considerare, secondo Leadiant, che la produzione di CDCA non è un'attività complessa e che vi sono anche altri soggetti in grado di entrare in ogni

⁴²⁷ V. doc. 84.

⁴²⁸ V. docc. 185 e 187.

⁴²⁹ V. docc. 84, 126, 185 e 187.

momento nel mercato, specie le imprese che, come emerso nel corso del procedimento, producono acido ursodesossilico e potrebbero produrre anche CDCA, in quanto prodotto intermedio del primo.

273. Sulla scorta di tali elementi fattuali Leadiant ritiene che, dopo la fine delle scorte di CDCA da parte dell’Azienda Ospedaliero-Universitaria di Siena, gli ospedali italiani avrebbero potuto agevolmente approvvigionarsi da tali fonti alternative a PCA e che, pertanto, il mancato accesso al principio attivo non sarebbe da attribuirsi al contratto di fornitura di CDCA in esclusiva, considerato altresì che già dal 2005 PCA aveva interrotto le forniture di CDCA alla Farmacia dell’AOU Senese⁴³⁰, e che tale contratto aveva come unico scopo la protezione degli investimenti effettuati da ambo le parti.

274. In relazione alle minacce concorrenziali rappresentate dagli altri farmaci a base di CDCA di natura industriale in grado di contendere il mercato a Leadiant prima del conseguimento dell’AIC per il farmaco orfano, l’impresa osserva in generale che lo *Xenbilox*® non godeva di alcuna protezione di natura regolamentare, essendo spirato il *dossier protection*, né brevettuale, essendo il farmaco *off patent*, così che qualunque altra impresa avrebbe potuto entrare nel mercato con un medicinale a base di CDCA. Inoltre, essa identifica in particolare due farmaci asseritamente concorrenti potenziali del CDCA: il già citato *Chenodal* di cui era, ed è titolare, Retrophin, e il *Kolbam*®⁴³¹.

275. Quanto alla posizione di mercato detenuta dall’impresa dopo l’ottenimento della designazione orfana e l’AIC del farmaco orfano, l’impresa si limita ad affermare che la capacità di Leadiant di esercitare potere di mercato potrebbe risultare in futuro limitata dalle dinamiche concorrenziali in altri Stati membri dell’Unione Europea che possono influenzare il mercato italiano e la stessa sostenibilità della presenza di Leadiant su tale mercato, data la base pazienti estremamente ridotta a livello UE.

276. Infine, l’impresa ritiene che il significativo potere negoziale detenuto dall’AIFA, la cui manifestazione è rinvenibile nel fatto che l’accordo stipulato dall’impresa con l’Agenzia nel dicembre 2019 ha condotto all’applicazione di un prezzo negoziato che risulta essere il più basso in Europa, non consenta di attribuire a Leadiant una posizione dominante sul mercato rilevante.

IV.3 L’aumento del prezzo dello Xenbilox®

277. L’impresa ritiene che i suoi comportamenti, così come emersi nelle

⁴³⁰ V. doc. docc. 185 e 187.

⁴³¹ V. doc. docc. 185 e 187.

risultanze istruttorie, siano normali, fisiologici e meramente volti allo sviluppo del progetto CDCA.

278. Preliminarmente la Parte contesta la rilevanza di eventi risalenti al 2007 ai fini dell'accertamento dell'infrazione, che sarebbe eventualmente iniziata soltanto a partire dal 15 giugno 2017⁴³².

279. In ogni caso, Leadiant afferma che tutti i documenti che fanno riferimento ad un aumento del prezzo del prodotto, al c.d. “*step price increase*” e più in generale al futuro prezzo di vendita del medicinale, non sarebbero altro che mere valutazioni di carattere economico che riflettevano il drastico calo delle vendite derivante dalla contrazione della domanda, a sua volta legata all'obsolescenza del CDCA per la cura della CTX, l'instabilità del mercato in quel momento storico e la remuneratività del progetto, specie alla luce del conseguimento della designazione orfana.

IV.4 La differenziazione artificiale tra lo Xenbilox® e il farmaco orfano

280. Leadiant contesta anzitutto la stessa competenza dell'Autorità a conoscere delle vicende relative al ritiro dello *Xenbilox®* dal mercato tedesco e alla costituzione di Leadiant GmbH, pena la formulazione di valutazioni su fatti che sotto il profilo geografico non rientrerebbero nell'oggetto del Procedimento.

281. Inoltre, in particolare, il ritiro dello *Xenbilox®* non sarebbe stato dettato dall'intenzione di influenzare né il regolatore tedesco né quelli di altri Stati Membri, ma sarebbe meramente il portato del fatto che l'indicazione terapeutica originaria, la cura dei calcoli biliari, non aveva più un mercato. Sarebbe stato perciò insostenibile sotto il profilo finanziario mantenere sul mercato entrambi i farmaci a fronte dell'esiguo numero di pazienti affetti dalla malattia rara in Germania. In tal senso dovrebbe essere inteso il documento nel quale si afferma che le ragioni del ritiro del farmaco *off label* sono “strategiche”, da interpretarsi come un sinonimo di “commerciali”.

282. Così pure la costituzione della società Leadiant GmbH non avrebbe avuto alcuna finalità anticoncorrenziale, dal momento che ciò non avrebbe impedito alle assicurazioni sanitarie di fare riferimento al prezzo di rimborso dello *Xenbilox®*, ma al più di beneficiare di uno sconto automatico sul prezzo del *CDCA Leadiant®* pari alla differenza tra il prezzo di tale farmaco e il

⁴³² La Parte al riguardo cita Tar Lazio, sent. n. 8239/2021 che ha ritenuto inutilizzabili una serie di documenti istruttori, in quanto esterni al perimetro temporale di svolgimento della presunta pratica anticoncorrenziale, ovvero riferiti a fatti antecedenti al periodo di esplicazione della presunta intesa.

prezzo di rimborso dello *Xenbilox*® in Germania, circostanza che sarebbe irrilevante per il caso di specie.

IV.5 La procedura di negoziazione del prezzo del farmaco orfano dinanzi all'AIFA

283. Leadiant contesta altresì di aver tenuto una condotta ostruzionistica nei confronti dell'AIFA. Sotto questo profilo, infatti, il caso si differenzerebbe significativamente dal precedente dell'Autorità *Aspen*. Leadiant non avrebbe, invero, esercitato alcuna pressione negoziale sull'Agenzia né attraverso la reiterazione della richiesta di passaggio del farmaco in classe C, né minacciato il ritiro del farmaco dal mercato domestico, né infine strumentalizzato l'irreperibilità del prodotto sul territorio nazionale. Al contrario, l'impresa avrebbe sempre adottato un atteggiamento cooperativo nei confronti dell'AIFA, tanto che ad aprile 2018 l'impresa ha dichiarato all'Agenzia che la differenza tra il prezzo di acquisto dell'epoca e il prezzo negoziato con AIFA sarebbe stata restituita alle strutture sanitarie. In secondo luogo, la Società non avrebbe mai inteso arrecare né ha arrecato alcun pregiudizio al SSN o ai pazienti, sia alla luce della dimensione trascurabile del *budget* del farmaco sia data l'assenza di prove circa casi di interruzione del trattamento imputabile a Leadiant.

284. Inoltre, l'impresa afferma che la durata della procedura negoziale relativa al prezzo del farmaco orfano, seppur articolata e complessa, *inter alia* in ragione delle incertezze sull'indidenza della patologia, non sia stata particolarmente lunga rispetto alla media. I tempi medi fra l'autorizzazione dell'EMA e la determina dell'AIFA di ammissione a rimborso nel periodo 2017- 2020 sarebbero, infatti, di 24 mesi, con valori massimi di 89 mesi. Nel caso del *CDCA Leadiant*®, tra l'autorizzazione dell'EMA (aprile 2017) e la delibera di approvazione dell'accordo sul prezzo (dicembre 2019) sono decorsi circa 32 mesi, di cui 2 sono stati utilizzati per presentare il *dossier* di rimborsabilità e 12 sono trascorsi in attesa della convocazione dell'impresa da parte del CPR dell'AIFA (avvenuta nel giugno 2018), per cui la negoziazione effettiva sul prezzo (tenuto anche conto dei periodi di sospensione consensuale della procedura) si è svolta in complessivi 18 mesi. Non risulterebbe perciò possibile attribuire a Leadiant una condotta dilatoria e ostruzionistica.

285. L'impresa nega altresì di aver prodotto in ritardo i dati di costo richiesti dall'Agenzia nel corso della procedura di negoziazione. Essa avrebbe, invece, presentato tempestivamente, ovvero all'atto della predisposizione del *dossier* di rimborsabilità, le informazioni richieste dalla Delibera CIPE n. 3/2001 e

dallo schema di *dossier* allegato, i quali richiedono l'indicazione dell'ammontare complessivo degli investimenti in ricerca e sviluppo e degli investimenti produttivi effettuati dall'impresa proponente in Italia nell'ultimo triennio. La richiesta da parte dell'AIFA di conoscere l'ammontare dei costi di produzione del farmaco orfano sarebbe, dunque, non pertinente perché non rispondente al criterio adottato dalla Delibera CIPE medesima, la quale sarebbe totalmente ed esclusivamente incentrata sul costo-efficacia attribuibile ad un farmaco, ovvero su un approccio *value based* e non *cost based*.

286. L'AIFA avrebbe parimenti disatteso le indicazioni del quadro regolamentare applicabile nella misura in cui ha preteso di allineare il prezzo del *CDCA Leadiant*® a quello dello *Xenbilox*®, laddove invece l'art. 48, comma 5, lett. d), del d.l. n. 269/2003 vincola l'AIFA ad assumere “*come termini di confronto il prezzo di riferimento per la relativa categoria terapeutica omogenea e il costo giornaliero comparativo nell'ambito di farmaci con le stesse indicazioni terapeutiche*”. Da ciò seguirebbe anche che l'AIFA non avrebbe comunque potuto utilizzare *Xenbilox*® come farmaco comparatore di riferimento ai fini della negoziazione del prezzo del *CDCA Leadiant*®, essendo legalmente preclusa la comparazione con farmaci privi di AIC in Italia e autorizzati per indicazioni diverse. Per tale ragione, la differenziazione artificiale tra lo *Xenbilox*® e il *CDCA Leadiant*®, la cui attuazione è in ogni caso negata dall'impresa, non avrebbe sortito alcun effetto nei confronti dell'AIFA.

287. Sul tema *Leadiant* conclude affermando che la negoziazione non sia avvenuta in condizioni sfavorevoli per l'AIFA, tanto che essa si è conclusa con un esito molto più vicino alla posizione dell'Agenzia che non a quella dell'impresa, tanto è vero che il prezzo negoziato è il più basso tra quelli praticati negli altri Stati Membri dell'UE, che il *budget* del farmaco è assolutamente trascurabile e che l'Agenzia stessa si è dichiarata sufficientemente soddisfatta dell'esito negoziale.

IV.6 L'eccessività del prezzo del CDCA Leadiant®

IV.6.1 L'analisi del TIR

288. Secondo la Parte, l'analisi del TIR effettuata nel corso del procedimento per dimostrare l'eccessiva sproporzione tra prezzo del *CDCA Leadiant*® e costi sostenuti si baserebbe su un modello inadatto, che non

terrebbe correttamente conto dei rischi affrontati dall'impresa nel progetto in questione e/o poggerebbe su assunzioni errate che non rifletterebero i fatti.

289. Sotto il profilo dei rischi ai quali è andata, e continuerà ad andare, incontro l'impresa, Leadiant ha rilevato anzitutto che l'ottenimento e il mantenimento della designazione quale farmaco orfano non era un risultato certo, soprattutto se si considera che la Commissione europea aveva già autorizzato due altri farmaci indicati per il trattamento degli errori congeniti della sintesi degli acidi biliari primari (al cui interno rientra anche la CTX), il *Kolbam*® e *Orphacol*®⁴³³.

290. In secondo luogo, Leadiant ha ricordato che l'AIC per il farmaco orfano è stata rilasciata "in circostanze eccezionali" e che la permanenza delle condizioni alle quali l'AIC è stata concessa viene annualmente esaminata. A tale fine l'impresa deve raccogliere dati sulla sicurezza e sull'efficacia a lungo termine della terapia nei pazienti trattati con il *CDCA Leadiant*®, attraverso un registro dei pazienti affetti da CTX, funzionale alla raccolta di tali dati e alla presentazione all'EMA, sulla base di detto registro, dei risultati e delle evidenze di uno studio (che coinvolga bambini, adolescenti e adulti)⁴³⁴.

291. Inoltre, Leadiant ha menzionato i rischi connessi alla negoziazione delle condizioni di rimborsabilità: la determinazione del prezzo di mercato, infatti, dipende dal successo delle negoziazioni da condursi sulla base dei singoli regimi di rimborso nazionali con soggetti dotati di forte contropotere negoziale.

292. Altresì, occorrerebbe considerare i rischi connessi alla copertura di mercato/quantità, particolarmente pronunciati per farmaci deputati al trattamento di malattie di estrema rarità come la CTX ed ulteriormente acuiti dal fatto che l'esclusiva di mercato, derivante dalla designazione orfana, oltre a poter essere abbreviata a sei anni, è suscettibile di essere superata in presenza di farmaci "simili" ritenuti più sicuri, più efficaci o comunque clinicamente superiori⁴³⁵.

293. Per meglio riflettere le informazioni sul rischio, Leadiant ritiene che sarebbe più efficiente utilizzare un modello VAN aggiustato per il rischio. Questo approccio, a differenza del modello utilizzato nel corso del procedimento, dove la componente del rischio è incorporata nel WACC, utilizza più parametri per tenere conto del rischio (probabilità di successo e tasso di sconto). Tali parametri vengono stimati non nella prospettiva di

⁴³³ V. doc. 84 e 122.

⁴³⁴ V. docc. 84 e 122.

⁴³⁵ V. doc. 84.

Leadiant ma in quella di un investitore *ex ante*, circostanza che garantirebbe una valutazione oggettiva e non soggettiva del rischio. Nel modello proposto dalla Parte, la scelta delle probabilità di successo nei diversi *step* si basa su una ricerca della letteratura relativa alle probabilità di successo medie dei progetti di sviluppo dei farmaci orfani, adattate per le specificità del caso di specie. Il tasso di sconto è stato invece stimato tramite una *survey* condotta nel 2020 su oltre 400 esperti di valutazione del settore farmaceutico. Utilizzando questa metodologia, ad avviso della Parte il prezzo del *CDCA Leadiant*® non risulterebbe eccessivo; il *Minimum Viable Price*, ossia il prezzo minimo che secondo la Parte un investitore avrebbe richiesto per decidere di investire nel progetto, ammonterebbe infatti a circa [5.000-7.000] euro a confezione.

294. Con specifico riguardo al valore del WACC utilizzato nell' istruttoria, Leadiant sostiene che esso non sarebbe appropriato, in quanto sarebbe stato ricavato da un documento interno a Leadiant, [omissis], e sarebbe quindi tendente a sottostimare tale valore. Inoltre, esso costituirebbe un WACC aziendale e non sarebbe riferibile allo specifico progetto CDCA, che sarebbe caratterizzato da un valore del WACC più elevato.

295. La Parte sostiene, inoltre, che l'analisi istruttoria si baserebbe su alcune assunzioni erranee. In particolare, Leadiant sostiene che nello scenario in assenza di progetto, utilizzato nel procedimento per condurre l'analisi del TIR sui flussi di cassa incrementali, non sarebbe stata considerata la circostanza che, anche se il progetto CDCA non fosse stato intrapreso, il prezzo dello *Xenbilox*® sarebbe stato comunque incrementato. Ciò in quanto l'impresa avrebbe avuto simili incentivi ad aumentare il prezzo di *Xenbilox*® in entrambe gli scenari (ossia nel caso di realizzazione o meno del progetto).

296. Infine, non sarebbe stata presa in considerazione la circostanza che il prezzo di *CDCA Leadiant*® è destinato a diminuire progressivamente anche durante il periodo di esclusiva, dato che le condizioni di fornitura sono oggetto di periodica rinegoziazione con il regolatore.

IV.6.2 L'analisi del metodo c.d. cost plus

297. Leadiant ritiene che non sia adeguato verificare l'ingiusta gravosità del prezzo del farmaco orfano attraverso il metodo del *c.d. cost plus*, come avvenuto nel precedente dell'Autorità, *Aspen*⁴³⁶, e in quello dell'autorità di

⁴³⁶ V. il provv. AGCM n. 26185 del 29 settembre 2016, A480 – *Incremento prezzo farmaci Aspen*.

concorrenza britannica, *Pfizer/Flynn*⁴³⁷. Tali casi, infatti, a differenza di quello *de quo*, riguardavano prodotti già esistenti, i cui investimenti iniziali erano stati recuperati e in relazione ai quali non era stato apportato alcun contributo in campo scientifico. Il caso di specie, invece, è caratterizzato anzitutto dai richiamati notevoli rischi regolatori e commerciali in tutte le fasi del suo sviluppo. D'altronde, rimarca Leadiant, anche l'AIFA ha ritenuto di non dover applicare un approccio 'value-based' del farmaco in luogo di un approccio 'cost-based'⁴³⁸ nel determinare il prezzo di rimborsabilità del CDCA *Leadiant*®⁴³⁹.

298. Oltre all'inadeguatezza legata alla natura del prodotto, per Leadiant il metodo del *cost plus* non terrebbe in considerazione il valore temporale del denaro e, quindi, dell'evoluzione dinamica di un progetto di sviluppo di un nuovo farmaco come il CDCA *Leadiant*®.

299. Inoltre, il calcolo del *cost plus* a partire dal 2017, non terrebbe conto dell'investimento iniziale sostenuto da Leadiant negli anni 2014-2016 per portare il prodotto sul mercato.

300. Infine, il ROS medio di settore utilizzato come *benchmark* per valutare l'eccessività del prezzo non sarebbe adeguato, in quanto non rifletterebe il rischio specifico del progetto CDCA.

IV.7 L'iniquità del prezzo del CDCA *Leadiant*®

301. Secondo la Parte, la seconda fase del test *United Brands* elaborato dalla Corte di Giustizia, volta a determinare l'iniquità dei prezzi, nel caso di specie avrebbe dovuto valorizzare il valore economico del farmaco (comprensivo anche dei fattori *non-cost related*, quali i benefici per i pazienti e la società) e il prezzo dello stesso farmaco in altri Paesi europei o il prezzo di prodotti farmaceutici comparabili⁴⁴⁰.

302. Leadiant critica, infatti, la scelta di considerare solo il primo tra i due criteri indicati nel testo *United Brands*, che guarda all'iniquità in senso assoluto. Questo criterio, infatti, secondo la Parte si attaglierebbe solamente a quei casi nei quali il carattere non equo dei prezzi può essere determinato senza la necessità di un qualsiasi confronto con prodotti simili o concorrenti.

⁴³⁷ V. la decisione della *Competition & Markets Authority* del 7 dicembre 2016, *Unfair pricing in respect of the supply of phenytoin sodium capsules in the UK* (Caso CE/9742-13).

⁴³⁸ V. doc. 72.

⁴³⁹ V. doc. 105.

⁴⁴⁰ V. docc. 185 e 187.

Tali casi sarebbero esclusivamente da individuarsi in relazione ai prezzi per i quali i consumatori non ricevono alcun prodotto in cambio⁴⁴¹. La condotta abusiva di Leadiant non rientrerebbe in questi casi⁴⁴².

303. Il test di iniquità applicato correttamente avrebbe dovuto, viceversa, verificare l'esistenza o meno di una spiegazione economica razionale al prezzo applicato dall'impresa⁴⁴³, al quale avrebbe dovuto aggiungersi un necessario e fondamentale "controllo di sicurezza"⁴⁴⁴ da effettuarsi attraverso una valutazione dell'iniquità del prezzo in raffronto con il prezzo di altri prodotti comparabili, che non necessariamente appartengono al medesimo mercato rilevante⁴⁴⁵.

304. Sulla base di queste osservazioni, Leadiant afferma che la valutazione dell'iniquità è errata e che una valutazione comparativa del prezzo del *CDCA Leadiant*® viceversa avrebbe indicato che tale prezzo non è iniquo.

305. Secondo la Parte, infatti, nel caso di specie, si rinvengono diversi prodotti farmaceutici che, ai fini della valutazione di iniquità, possono essere considerati comparatori prossimi del *CDCA Leadiant*®. Uno di questi sarebbe l'*Orphacol*, farmaco orfano commercializzato in Italia assolutamente paragonabile con il *CDCA Leadiant*®, in quanto anch'esso *repurposed*, autorizzato in circostanze eccezionali, con una *patient population* e livelli di costo per l'immissione e mantenimento in commercio comparabili, e con un valore per i pazienti simile a quelli del farmaco orfano di Leadiant. La Parte sottolinea che il prezzo annuale del *CDCA Leadiant*® (pari a [60.000-70.000] euro) sarebbe inferiore a quello dell'*Orphacol* (pari a [100.000-200.000] euro) di quasi il [50-60%]⁴⁴⁶.

306. Altresì l'impresa afferma che il *CDCA Leadiant*® sia meno caro del prezzo medio italiano dei farmaci orfani contenuti in un campione di 75 medicinali di circa il [40-50%] e meno caro del prezzo medio di farmaci orfani in aree terapeutiche simili a quella della CTX di circa il [50-60%]⁴⁴⁷.

307. Inoltre, dal confronto con i dati sulla spesa effettiva per farmaci orfani

⁴⁴¹ A supporto di tali affermazioni la Parte cita i parr. 122-123 dell'opinione dell'Avvocato Generale Wahl nella causa C-177/16, *AKKA/LAA*.

⁴⁴² V. docc. 185 e 187.

⁴⁴³ A supporto di tali affermazioni la Parte cita il par. 131 dell'opinione dell'Avvocato Generale Wahl nella causa C-177/16, *AKKA/LAA*.

⁴⁴⁴ La Parte al riguardo riprende un'espressione utilizzata nel par. 124 dell'opinione dell'Avvocato Generale Wahl nella causa C-177/16, *AKKA/LAA*.

⁴⁴⁵ La Parte al riguardo cita Commissione europea, COMP/A.36568/D3, *Porto di Helsingborg*, par. 171 e Corte Giust., 4 maggio 1998, in causa C-30/87 *Bodson v. Pompes funèbres libérées*, par. 31.

⁴⁴⁶ V. docc. 185, 186 e 187.

⁴⁴⁷ V. docc. 185, 186 e 187.

in Italia rinvenuti in due *report* dell’AIFA e dell’Osservatorio Farmaci Orfani emergerebbe che la spesa totale annuale per il *CDCA Leadiant*® (pari a circa [2-3] milioni di euro) è del [80-90%] inferiore alla spesa media totale annuale per un farmaco orfano in Italia (pari a circa 14,98 milioni di euro), ed è essenzialmente trascurabile in termini sia di valori che di consumi, rispettivamente pari a circa lo [0-1%] e lo [0-1%] del totale dei farmaci orfani⁴⁴⁸.

308. Infine l’impresa afferma che il prezzo italiano del *CDCA Leadiant*® sia inferiore ai prezzi francese, britannico e tedesco, rispettivamente, del [30-40%], del [40-50%] e del [70-80%]. Leadiant nega che queste differenze siano dovute alla strategia che ha supportato l’abuso e afferma che, viceversa, queste sono il frutto della negoziazione con le autorità nazionali di regolazione. Secondo l’impresa, particolarmente rilevanti risultano i prezzi inglese e francese, in quanto il primo è stato considerato dall’AIFA stessa come un “valido riferimento” e il secondo rifletterebbe la relazione di concorrenza esistente tra il *CDCA* e l’acido colico⁴⁴⁹.

309. In ogni caso, la valutazione dell’iniquità in sé del prezzo del *CDCA Leadiant*®, secondo la Parte, sarebbe scorretta: i fattori qualitativi utilizzati per la valutazione non terrebbero conto del valore aggiunto che il farmaco orfano apporta per i pazienti e il SSN, e dei costi e rischi significativi incorsi da Leadiant per il suo sviluppo⁴⁵⁰.

IV.7.1 Le differenze tra lo Xenbilox® e il CDCA Leadiant®

310. Leadiant sostiene che vi siano ampie differenze tra lo *Xenbilox*® e il *CDCA Leadiant*®: il secondo è un farmaco orfano specificamente sviluppato per il trattamento di una malattia ultra-rara, mentre il primo è stato meramente utilizzato come farmaco di riferimento nella procedura di richiesta di AIC alla Commissione Europea ed era, secondo la Parte, solo uno fra vari prodotti a base di *CDCA*, autorizzato per una diversa indicazione terapeutica, il trattamento dei calcoli biliari⁴⁵¹.

311. Inoltre, rispetto allo *Xenbilox*®, ma anche rispetto alle formulazioni galeniche allestite da farmacie ospedaliere, il farmaco orfano sviluppato dall’impresa presenterebbe differenze sostanziali, riconducibili i) al

⁴⁴⁸ V. docc. 185, 186 e 187.

⁴⁴⁹ V. docc. 185, 186 e 187.

⁴⁵⁰ V. docc. 185 e 187.

⁴⁵¹ V. docc. 84, 122 e 140.3.

miglioramento del metodo produttivo del farmaco, *ii*) alla dimostrazione in maniera sistematica e per la prima volta della efficacia, sicurezza e qualità del trattamento, *iii*) alla certezza della fornitura e dell'accesso al farmaco, grazie all'ottenimento di un'AIC in Italia, nonché infine *iv*) alle garanzie e agli obblighi post-registrativi, tra i quali quelli derivanti da una migliore farmacovigilanza⁴⁵².

312. Al riguardo, Altroconsumo sottolinea viceversa le connessioni esistenti tra lo *Xenbilox*® e il *CDCA Leadiant*®, che impediscono di ritenere che quest'ultimo sia comparabile ad un farmaco di nuova introduzione. Peraltro, Altroconsumo afferma che, nel caso di specie, si potrebbe anche dubitare del fatto che *Leadiant* abbia posto in essere una vera e propria attività di *reporposing*, dal momento che la molecola era già utilizzata esclusivamente per la cura della malattia rara, anche se in regime *off label*.

IV.7.2 I costi e i rischi connessi al progetto

313. *Leadiant* ha affermato che il progetto intrapreso, pur trattandosi di *reporposing*, ha comportato, e comporta, costi e rischi molto significativi, non esaurendosi nei soli costi di ricerca e sviluppo e nei costi “vivi” di produzione del farmaco.

314. Il prezzo del *CDCA Leadiant*®, pertanto, copre, *inter alia*, l'implementazione di un'ampia serie di nuovi test di sintetizzazione e di purificazione del principio attivo posti alla base del processo produttivo del farmaco orfano, lo sviluppo autonomo di parte del *DMF* e del *dossier* regolatorio del *CDCA Leadiant*®, l'attività di distribuzione e logistica e l'assolvimento di stringenti obblighi regolatori connessi all'ottenimento della designazione orfana, dell'AIC (e al suo mantenimento), del *marketing*, dell'informazione scientifica⁴⁵³.

315. Secondo l'impresa, inoltre, è importante riconoscere il valore che il Progetto CDCA ha apportato ai pazienti e al SSN, poiché, in generale, ciò rappresenta un incentivo per ulteriori investimenti. Ciò sarebbe in linea con l'attività di valutazione dell'EMA, la quale ha riconosciuto il rilievo degli investimenti dell'impresa e del progetto valutando positivamente sia la domanda di designazione orfana sia quella di AIC.

316. Infine, l'impresa ritiene che l'appropriata considerazione dei vantaggi non economici che il *CDCA Leadiant*® apporta al SSN e alla domanda – la

⁴⁵² V. docc. 84, 122, 126, 185 e 187.

⁴⁵³ V. docc. 84 e 122 e 140.3.

quale non avrebbe affatto sofferto disagi o danni in termini di carenza di approvvigionamento e/o di rischio per la salute – sarebbe da sola sufficiente per concludere che il prezzo del farmaco orfano non è iniquo.

317. Per contro, Altroconsumo ritiene che, posto che il prezzo di un farmaco deve riflettere il valore sociale e terapeutico dello stesso (e dunque anche l'attività svolta dall'impresa farmaceutica in relazione al farmaco) e che quest'ultimo non deve essere misurato in modo assoluto, ma in modo incrementale, nel caso di specie il prezzo richiesto da Leadiant per il farmaco orfano risulta sproporzionato rispetto al valore sociale creato dall'impresa.

V. VALUTAZIONI

V.1 *Premessa*

V.1.1 *Eccezioni di carattere procedurale*

318. In relazione alla lamentata lesione della parità delle armi, va evidenziato che Leadiant ha avuto a disposizione un termine molto ampio per produrre i propri scritti difensivi in risposta alla Comunicazione delle Risultanze Istruttorie: quest'ultima è stata, infatti, notificata in data 22 settembre 2021 e, ad esito della proroga del termine di acquisizione degli elementi probatori, deliberata dal Collegio in data 22 ottobre 2021 su istanza di codeste medesime Società, il termine per il deposito delle memorie è stato fissato al 19 gennaio 2022. Tale termine è stato ulteriormente differito al 28 gennaio 2022, a seguito di un primo posticipo dell'audizione finale al 2 febbraio 2022, comunicato a codeste Società il 29 dicembre 2021.

319. La Parte ha, dunque, avuto complessivamente a propria disposizione 128 giorni, ovvero un termine più che quadruplo di quello di 30 giorni previsto dall'art. 14, comma 2, del DPR 30 aprile 1998 n. 217, per produrre le proprie memorie difensive. Tale termine è stato ulteriormente esteso di 9 giorni con la comunicazione del 31 gennaio 2022, che disponeva un secondo differimento del termine dell'acquisizione degli elementi probatori e della data dell'audizione finale al 14 febbraio 2022 e un nuovo termine per la produzione di ulteriore documentazione difensiva da parte di codeste Società, fissato al 9 febbraio 2022.

320. Alla luce di quanto esposto *supra*, si ritiene che il differimento del

termine per l'acquisizione degli elementi probatori e della data di audizione finale al 14 febbraio 2022 non abbia comportato alcuna lesione del principio della parità delle armi tra accusa e difesa.

V.1.2 *L'abuso e la strategia che l'ha consentito*

321. L'istruttoria condotta ha anzitutto consentito di accertare che nel mercato italiano dei farmaci a base di CDCA utilizzati per il trattamento di una malattia rara, denominata CTX, Lediand possiede una posizione dominante (*rectius*, di monopolio) acquisita a partire dall'inizio del 2016.

322. Inoltre, gli elementi acquisiti indicano chiaramente che Lediand dal giugno 2017 ha abusato di tale posizione di mercato attraverso una condotta negoziale adottata nei confronti dell'AIFA che le ha consentito di imporre al SSN italiano prezzi ingiustificatamente gravosi per la vendita del CDCA *Lediand*®. Tale abuso è frutto di una strategia molto articolata, concepita molto tempo addietro e intenzionalmente coltivata per diversi anni dall'impresa dominante, con l'obiettivo di creare il contesto idoneo a consentirle l'effettiva applicazione della propria politica di prezzo abusiva.

323. Nel prosieguo si procederà a sintetizzare ciò che poi verrà compiutamente illustrato nelle sezioni successive: gli elementi costitutivi della strategia che ha permesso a Lediand di acquisire una posizione dominante e di preparare il contesto in cui l'abuso di prezzo si è esplicitato, prima fuori dall'Italia e poi sul mercato domestico, l'applicazione del prezzo del CDCA *Lediand*® ottenuto grazie alle leve negoziali adottate nel corso della procedura dinanzi all'AIFA, e l'analisi economica che ha condotto ad accertare l'illegittimità di tale prezzo ai sensi dell'art. 102, lett. a), TFUE.

324. L'impresa dominante, a metà del 2008, acquistò un farmaco a base di CDCA, registrato per la cura dei calcoli biliari ma oramai da tempo utilizzato quasi esclusivamente *off label* per la cura della CTX diventando in questo modo l'unico operatore attivo a livello europeo nella commercializzazione di detto farmaco. Lo scopo ultimo di Lediand era quello di ottenerne la designazione orfana e di registrarla la cura della CTX. Cruciale per il raggiungimento di questo scopo è stata la stipula, sempre a metà del 2008, di un accordo di fornitura che le ha consentito di ottenere il controllo esclusivo del principio attivo alla base del farmaco, tramite la contrattualizzazione dell'unico fornitore credibile di CDCA esistente in Europa, l'impresa chimica italiana PCA.

325. Una volta ottenuta una posizione di preminenza sui mercati nazionali (tranne che in Italia) dell'Unione Europea nella commercializzazione del

farmaco a base di CDCA utilizzato *off label* per la cura della CTX, Leadiant ha preparato tali mercati al futuro prezzo con il quale essa intendeva vendere il farmaco orfano, aumentando significativamente, a metà del 2014, il prezzo dello *Xenbilox*®, come era allora denominato il suddetto farmaco, da 660 euro a 2.900 euro a confezione.

326. Questo aumento di prezzo, che ha incrementato in maniera consistente i ricavi dell'impresa dominante, è servito a finanziare le concomitanti attività regolatorie volte all'ottenimento della designazione orfana (dicembre 2014) e dell'AIC per il farmaco orfano (aprile 2017).

327. Lo *Xenbilox*® ha fatto ingresso nel mercato italiano solo a partire dal gennaio 2016, subito dopo la fine della produzione galenica che la Farmacia dell'AOU Senese aveva portato avanti sin dal 1997. In particolare, grazie al già richiamato contratto di fornitura di CDCA in esclusiva stipulato con PCA, Leadiant ha impedito che gli ospedali italiani reperissero il principio attivo e proseguissero l'allestimento galenico fino ad allora gestito dalla Farmacia, causando ai pazienti affetti dalla malattia rara notevoli disagi e costringendo gli ospedali a importare lo *Xenbilox*®, per l'appunto l'unica specialità medicinale a base di CDCA disponibile, pagando il più alto prezzo con il quale la stessa veniva commercializzata dal 2014. Ciò ha consentito a Leadiant di estendere la propria posizione dominante al mercato domestico dei farmaci a base di CDCA, diventando l'unico operatore anche in Italia. Con la stipula di un nuovo accordo con PCA, nel novembre 2016, Leadiant ha altresì rafforzato la propria posizione sul mercato italiano, facendo in modo che, tramite una clausola di esclusiva ancora più stringente, la produzione di farmaci galenici a base di CDCA fosse definitivamente impedita.

328. Inoltre, sempre in prossimità del compimento del progetto di registrazione del farmaco orfano, che preludeva ad una rapida introduzione dello stesso sui mercati nazionali, incluso quello italiano, tra la fine del 2016 e l'inizio del 2017, Leadiant ha attuato una strategia di differenziazione artificiale del *CDCA Leadiant*® dallo *Xenbilox*®. Tale attività di differenziazione è consistita nel ritiro dello *Xenbilox*® dal mercato tedesco e nella costituzione *ad hoc* di una società di diritto tedesco, che diventasse proprietaria dell'AIC del farmaco orfano. Ciò per fare in modo che il titolare del farmaco orfano fosse formalmente distinto dal titolare dello *Xenbilox*® e che i due medicinali non venissero associati in sede di determinazione del prezzo di rimborso da parte delle autorità competenti, non solo quelle tedesche ma anche quelle degli altri Stati membri, inclusa l'Italia.

329. All'atto dell'introduzione del *CDCA Leadiant*® sul mercato

domestico, nel giugno 2017, l'impresa dominante ha dato avvio alla negoziazione del prezzo del farmaco orfano con l'AIFA, proponendo un corrispettivo per il farmaco orfano pari a 15.506,97 euro a confezione. Tale prezzo è stato ritenuto dall'AIFA non giustificato né alla luce dei costi, che l'impresa non ha comunque fornito nel dettaglio richiesto dall'Agenzia, né alla luce delle attività svolte per ottenere la registrazione del farmaco orfano né, infine, alla luce del valore terapeutico del medicinale.

330. L'Agenzia riteneva, per contro, che il prezzo adeguato del farmaco orfano non avrebbe dovuto superare quello dello *Xenbilox*® di oltre il 10%, valore massimo attribuibile al beneficio connesso alla registrazione dell'indicazione terapeutica orfana.

331. Tuttavia, l'impresa dominante ha adottato un atteggiamento dilatorio e ostruzionistico che ha protratto oltremodo la lunghezza della procedura, durata circa due anni e mezzo. Ciò ha posto l'Agenzia in una condizione di debolezza, peraltro già sussistente in ragione della necessità per il SSN di fornire ai pazienti un farmaco essenziale, insostituibile e salvavita in tempi ragionevoli e ad un prezzo economicamente sostenibile.

332. Sfruttando intenzionalmente tale debolezza negoziale, l'impresa dominante ha potuto ottenere un prezzo *ex factory* per il farmaco orfano pari a [5.000-7.000] euro a confezione, che, sebbene molto inferiore rispetto a quello inizialmente proposto, è risultato, sulla base delle analisi svolte anche nel corso del procedimento, in ogni caso ingiustificatamente gravoso, in quanto *a)* sproporzionato rispetto ai costi complessivamente sostenuti e *b)* iniquo alla luce della natura del prodotto, degli investimenti in ricerca e sviluppo effettuati, del rischio affrontato nel progetto di registrazione e del valore terapeutico aggiunto che l'AIFA, oltre che la domanda espressa dai medici, attribuisce al *CDCA Leadiant*®. Peraltro, si ritiene che, in assenza dell'intervento dell'Autorità, tale prezzo negoziato sarebbe stato più elevato e, dunque, ulteriormente sproporzionato e ancor meno giustificato alla luce dei richiamati parametri.

333. Tale condotta ha richiesto al SSN di affrontare una spesa significativamente più elevata per l'acquisto del farmaco.

334. In sintesi, dunque, per le ragioni che verranno meglio e più approfonditamente argomentate nelle sezioni che seguono, si ritiene che Leadiant abbia posto in essere, a decorrere dal 15 giugno 2017, una condotta illegittima ai sensi dell'articolo 102, lett. *a)*, del TFUE, in quanto ha sfruttato abusivamente la propria posizione dominante per praticare prezzi ingiustificatamente gravosi per la vendita del farmaco orfano denominato

CDCA *Leadiant*® al SSN.

V.2 *Il mercato rilevante*

335. La consolidata prassi della Commissione Europea e della giurisprudenza della Corte di Giustizia⁴⁵⁴, costantemente applicata anche dall'Autorità⁴⁵⁵, indica che l'individuazione del mercato rilevante del prodotto nel settore farmaceutico si basa sulla nozione di sostituibilità terapeutica dei medicinali.

336. Tale relazione di intercambiabilità si fonda in prima battuta sulle classi terapeutiche individuate dall'*Anatomical Therapeutic Chemical classification system* (sistema ATC), il quale suddivide i farmaci secondo una classificazione di tipo alfa-numerico, articolata in cinque livelli gerarchici. Il terzo livello di tale classificazione, l'ATC3, individua un sottogruppo terapeutico-farmacologico al quale appartengono medicinali di norma destinati alla cura delle stesse malattie e che risultano, in generale, sostituibili tra loro ma non con quelli appartenenti ad altre classi situate al primo e al secondo livello. L'ATC3 è, pertanto, il livello dal quale si parte per individuare prodotti farmaceutici tra loro sostituibili ai fini della definizione del mercato rilevante⁴⁵⁶.

337. Sovente, tuttavia, considerazioni legate alle tendenze prescrittive dei medici, all'organizzazione istituzionale della domanda e dell'offerta degli stessi (determinazione dei prezzi, modalità di rimborso, esistenza di un sistema assicurativo etc.) e alla maggiore o minore efficacia di un farmaco nella cura della patologia, richiedono un'analisi di sostituibilità maggiormente specifica che può condurre all'individuazione di rapporti di intercambiabilità tra medicinali ad un livello diverso della classificazione ATC (ATC4 o ATC5⁴⁵⁷) o tra farmaci appartenenti ad altre classi.

338. Con riferimento al mercato geografico, la prassi è di ritenere l'ambito

⁴⁵⁴ Cfr. la decisione della Commissione Europea del 15 giugno 2005 COMP/A. 37.507/F3 – *AstraZeneca*, par. 380 *et seq.* Con riferimento a tale caso, rileva notare che sia il Tribunale UE (sentenza del 1° luglio 2010, in causa T321/05, par. 154-155) sia la Corte di Giustizia dell'Unione Europea (sentenza del 6 dicembre 2012, in causa C457/10) hanno confermato la decisione della Commissione Europea in merito alla definizione del mercato rilevante. Cfr. altresì la decisione della Commissione Europea del 10 febbraio 2021 AT.40394 – *Aspen*, par. 26 *et seq.*

⁴⁵⁵ Cfr. Provv. AGCM n. 15175 dell'8 febbraio 2006, sul caso A363 - Glaxo-Principi Attivi, in Boll. n. 6/2006; Provv. AGCM n. 16597 del 21 marzo 2007, sul caso A364 - Merck-Principi Attivi, in Boll. n. 11/2007.

⁴⁵⁶ Cfr. Commissione Europea, *AstraZeneca*, cit., par. 371 *et seq.*

⁴⁵⁷ La definizione del mercato rilevante del prodotto è stata fatta coincidere con il livello 4 della classificazione ATC sia nel caso comunitario *AstraZeneca*, sia nei casi nazionali Merck e Glaxo, mentre la Commissione si è spinta fino a circoscrivere il mercato rilevante al singolo principio attivo in alcuni casi di concentrazione.

concorrenziale di dimensione nazionale, in ragione delle diversità istituzionali che caratterizzano i sistemi sanitari e le politiche farmaceutiche dei singoli Stati membri (per tali intendendosi la regolamentazione dei prezzi, delle modalità di rimborso, della classificazione dei medicinali, dei canali distributivi), dei diversi regimi di accesso (ovvero i regimi di brevettazione e di autorizzazione all'immissione in commercio), nonché in considerazione dell'eventuale diversa diffusione epidemiologica di una determinata patologia e della differente disponibilità economica degli Stati membri, sebbene si possa attualmente dare atto di un accentuato processo di armonizzazione che sta avendo luogo a livello comunitario e che ha introdotto rilevanti novità legislative, soprattutto in materia di regimi di accesso al mercato⁴⁵⁸.

V.2.1 Il mercato dei farmaci per la cura della CTX

339. Il mercato interessato dal presente provvedimento è il mercato della produzione e vendita di medicinali per la cura di una patologia ultra-rara, la CTX.

i) La domanda di farmaci per la cura della CTX

340. La domanda di farmaci da utilizzarsi per il trattamento della CTX è tendenzialmente espressa dai medici specialisti che hanno in cura i pazienti presso gli ospedali dove essi operano e, quindi, dalle ASL che, su richiesta di detti medici, acquistano tali farmaci, i quali sono dunque commercializzati attraverso il canale ospedaliero.

341. Dall'istruttoria condotta emerge che diverse sono, o sono state, le terapie utilizzate dai medici per il trattamento di tale malattia: farmaci a base di CDCA, e in limitati casi medicinali a base di acido colico, di acido ursodesossicolico e statine (in particolare, la simvastatina, la lovastatina e la pravastatina), in combinazione con il CDCA (cfr. sez. III.4 *supra*).

342. L'*Acido Chenodeossicolico Leadiant* rientra tra i farmaci per il trattamento delle patologie della bile (codice ATC3, A05A) e in particolare fa parte della classe degli acidi biliari e dei loro derivati (codice ATC4, A05AA) poiché contiene uno degli acidi biliari primari, l'acido chenodesossicolico (codice ATC5, A05AA01).

343. Nel sottogruppo terapeutico degli acidi biliari e dei loro derivati, vi

⁴⁵⁸ V. Commissione europea, *AstraZeneca*, cit.; il provv. AGCM n. 25186 del 19 novembre 2014, A480 – *Incremento prezzo farmaci Aspen*.

sono gli altri due principi attivi che in taluni casi sono stati somministrati, anch'essi *off label*, per il trattamento della CTX. Si tratta in particolare dell'acido colico (codice ATC5, A05AA03) e dell'acido ursodesossicolico (codice ATC5, A05AA02).

344. La simvastatina (classe ATC5, C10AA01), la lovastatina (classe ATC5, C10AA02) e la pravastatina (classe ATC5, C10AA03) appartengono alla classe terapeutica degli inibitori della HMG-CoA reduttasi (classe ATC4, C10AA), a sua volta facente parte della classe dei farmaci agenti sui lipidi (classe ATC3, C10).

ii) *L'offerta di farmaci per la cura della CTX*

345. Dalle risultanze istruttorie emerge che nel mercato italiano da diverso tempo non esistono in commercio farmaci a base di CDCA diversi dal farmaco orfano commercializzato da Leadiant.

346. L'obsolescenza dell'acido chenodesossicolico nella cura dei calcoli biliari e la ridotta dimensione del mercato per la cura della CTX, dalla seconda metà degli anni '90, hanno indotto l'uscita dal mercato domestico delle imprese che commercializzavano tali farmaci (cfr. parr. 61, 72, 73 e 78 *supra*).

347. Dal 1997 al 2016, nel mercato italiano erano presenti i farmaci galenici a base di CDCA, prodotti per far fronte alla richiamata carenza di farmaci di produzione industriale contenenti tale principio attivo e per garantire la continuità terapeutica ai pazienti affetti da CTX. Tuttavia, l'allestimento galenico è cessato nel novembre 2015 per mancanza di disponibilità di materia prima sul mercato italiano (cfr. parr. 73-77 *supra*).

348. A partire da quel momento, e fino all'introduzione sul mercato del farmaco orfano di CDCA *Leadiant*®, per il trattamento della malattia rara CTX in Italia è stato utilizzato *off label* lo *Xenbilox*®, unico farmaco a base di CDCA all'epoca disponibile in Europa, di proprietà dell'impresa (cfr. par. 79 *supra*).

349. Nel giugno del 2017 l'*Acido Chenodeossicolico Leadiant*® è stato introdotto sul mercato domestico ed è da allora l'unico prodotto a base di CDCA per la cura della CTX attualmente disponibile (così come sugli altri mercati nazionali dell'Unione Europea) (cfr. par. 80 *supra*).

350. Nel corso del procedimento si è accertato anche che il *Kolbam*®, farmaco a base di acido colico, non è mai stato autorizzato in Italia. E in ogni caso l'AIC concessa dalla Commissione europea è stata revocata nel luglio 2020 (cfr. parr. 86 e 89 *supra*). Pertanto, esso non può neanche essere

importato dall'estero.

351. L'altro farmaco a base di acido colico, l'*Orphacol®*, è stato autorizzato per il trattamento di difetti congeniti della sintesi degli acidi biliari primari diversi da quelli che causano la CTX e come tale è commercializzato anche in Italia (cfr. par. 90 *supra*).

352. Non vi sono farmaci a base di acido ursodesossicolico o di statine commercializzati in Italia e utilizzati per il trattamento della CTX.

iii) Conclusioni sul mercato rilevante

353. La documentazione acquisita nel corso dell'istruttoria indica chiaramente che non vi è intercambiabilità sotto il profilo terapeutico tra i farmaci summenzionati. Ciò emerge sia dall'andamento delle scelte prescrittive dei medici operate in un arco temporale che si estende per lo meno dal 2014 ad oggi, sia dalle valutazioni espresse dai medici medesimi sulla efficacia dei farmaci summenzionati nel trattamento della CTX.

354. Dal punto di vista del *pattern* prescrittivo adottato dai medici, il CDCA ha da sempre rappresentato la terapia di elezione per la CTX in tutti gli Stati membri dell'Unione Europea nei quali la patologia è presente (cfr. parr. 65-70 *supra*). L'efficacia del CDCA nel trattamento della patologia rara è, infatti, riconosciuta *i*) a livello scientifico, nella letteratura, *ii*) a livello empirico, nella pratica clinica (“*worldwide accepted (literature), applied (treating physicians), and effective (open-label, single arm study)*”)⁴⁵⁹, e *iii*) a livello istituzionale (“*first-line treatment*”)⁴⁶⁰.

355. Al riguardo, uno dei maggiori esperti al mondo di CTX ha confermato che il CDCA sia “*da privilegiare nel trattamento della patologia rara in esame*” e che “*esiste un chiaro consensus nella comunità medico-scientifica a livello internazionale sul fatto che il CDCA sia la terapia d'elezione per la CTX*”⁴⁶¹.

356. Le evidenze raccolte nel corso dell'istruttoria indicano che ciò vale in particolar modo per l'Italia, dove il principio attivo è utilizzato da circa quarant'anni in via sostanzialmente esclusiva nel trattamento della patologia rara (cfr. parr. 70 *supra*).

⁴⁵⁹ V. doc. 78.417, del marzo 2016. V. anche doc. 78.17, all. “*ST-CDCA_Slidesmeeting 12092016.pptx*” del settembre 2016, dal quale si evince che in Francia il CDCA era considerato la terapia prescelta per il trattamento della CTX all'epoca.

⁴⁶⁰ Cfr. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=909 e NICE, *Clinical evidence review of cholic acid for treating inborn errors of primary bile acid synthesis*, cit., p. 12.

⁴⁶¹ V. doc. 133.

357. Numerosi elementi istruttori evidenziano, inoltre, che sul piano dell'efficacia nel trattamento della CTX, il CDCA è considerato superiore all'acido colico, il quale a sua volta è considerato superiore all'acido l'ursodesossicolico (cfr. parr. 83-84 *supra*).

358. L'acido colico viene utilizzato solo raramente, nei rari casi in cui il CDCA dà effetti collaterali. In particolare, i medici, specialmente quelli italiani⁴⁶², non prescrivono l'acido colico per il trattamento della malattia rara, né tantomeno sostituiscono il CDCA con l'acido colico nei pazienti *non-naïve*, in quanto il principio attivo, pur abbassando i livelli degli acidi biliari, non incide in maniera apprezzabile sul quadro clinico dei pazienti (cfr. parr. 84, 85, 88 *supra*).

359. Ciò appare anzitutto confermato dall'assenza di elementi agli atti che indichino che l'*Orphacol*®, seppur disponibile sul mercato (anche domestico) prima dell'*Acido Chenodesossicolico Leadiant*®, sia mai stato prescritto (*off label*) per la cura della malattia rara oggetto del presente provvedimento⁴⁶³. La preferenza dei medici per il CDCA rispetto all'acido colico si è addirittura mantenuta anche nel lasso di tempo (circa 3 anni) nel quale il *Kolbam*® è stato l'unico farmaco autorizzato per la CTX. In altre parole, essi preferivano prescrivere un farmaco *off label* in luogo di uno *on label*, proprio in ragione della superiorità terapeutica del primo, ancorché questa non fosse formalmente riconosciuta sul piano regolatorio (cfr. par. 86 *supra*).

360. La non equivalenza in termini terapeutici tra il CDCA e l'acido colico peraltro è stata affermata dalla stessa EMA, sulle evidenze prodotte dalla medesima impresa farmaceutica con lo scopo di dimostrare l'esistenza di "effetti benefici significativi" del CDCA rispetto all'acido colico (cfr. parr. 87 e 153 *supra*)⁴⁶⁴, a conclusione dell'*iter* che ha condotto dapprima al rilascio della designazione orfana per il *CDCA Sigma Tau* nel 2014 e poi alla conferma del mantenimento dello *status* di orfano nel 2017.

361. In definitiva, data la minima sostituibilità terapeutica del CDCA con

⁴⁶² V. doc. 22.7.17 ("We don't believe in the effectiveness of Cholic acid (in CTX) and it's not true that it has a better safety profile. [...] We don't believe in the specificity of the cholic acid, the scientific literature doesn't confirm it and at the mean time we don't believe in the asserted safety of this molecule [...] I know that the expectations about the use of cholic acid in the treatment of CTX have been disappointing" [...] the cholic acid doesn't have any scientific credibility in the cure of CTX and also the declared greater safety is considered as a "bluff" not adequately supported by clinical evidences"). V. anche doc. 96.23.

⁴⁶³ Cfr. doc. 133.

⁴⁶⁴ Cfr. la decisione del COMP di mantenere lo *status* di orfano dove, infatti, si afferma: "Therefore, although other methods for the treatment of this condition have been authorised in the EU, the COMP concluded that Chenodeoxycholic acid sigma-tau is of significant benefit to patients affected by inborn errors in primary bile acid synthesis".

l'acido colico per la cura della CTX, si ritiene che quest'ultima molecola non sia in grado di esercitare sulla prima un vincolo competitivo sufficiente per poter considerare entrambe come appartenenti al medesimo mercato rilevante⁴⁶⁵.

362. Pertanto, l'*Orphacol*® non può essere considerato alla stregua di un concorrente effettivo ed efficace dell'*Acido Chenodesossicolico Leadiant*®, e non può quindi essere incluso nel medesimo mercato rilevante.

363. Simili considerazioni possono essere svolte per l'acido ursodesossicolico e per le statine, in relazione al/quale/i esiste una pratica clinica limitatissima che in ogni caso, rivela, specie secondo i medici italiani, l'inesistenza di un effetto apprezzabile nella correzione delle alterazioni metaboliche presenti nella CTX (cfr. par. 83 *supra*).

364. Pertanto, alla luce dei principi giurisprudenziali consolidati in tema di definizione del mercato rilevante in ambito farmaceutico, come da ultimo ribaditi nella pronuncia del Consiglio di Stato sul caso *Aspen*⁴⁶⁶, si ritiene corretto nel caso di specie circoscrivere il mercato rilevante a livello del singolo principio attivo (livello ATC5) e di definirlo, dal punto di vista del prodotto, come inclusivo dei soli farmaci a base di CDCA (codice ATC5, A05AA01).

365. Inoltre, per le già citate ragioni, relative alle specificità del SSN, al livello di diffusione epidemiologica della patologia nel territorio italiano e alla differente disponibilità a pagare dell'Italia rispetto agli altri Stati membri, si ritiene che anche nel caso di specie il mercato del prodotto più sopra individuato abbia un'estensione limitata al territorio nazionale.

V.3 *La posizione dominante di Leadiant*

366. Diversi elementi agli atti contribuiscono a individuare nel mercato rilevante così definito una posizione dominante in capo a Leadiant, l'unica impresa ivi attiva dall'inizio del 2016.

367. Anzitutto, l'accordo di fornitura di CDCA in esclusiva stipulato nel 2008 tra Sigma Tau e PCA, l'unico produttore credibile di tale materia prima in Europa (cfr. sez. V.3.2.i.a *infra*), ha conferito all'impresa farmaceutica il controllo della materia prima, rappresentando una barriera contrattuale che le

⁴⁶⁵ Ciò è peraltro confermato da un documento che indica come la medesima impresa avesse preconizzato che, una volta ottenuta l'AIC per il proprio farmaco orfano a base di CDCA, l'acido colico avrebbe esercitato una pressione competitiva marginale. V. doc. 78.236 ("*marginal competition by Cholic Acid in Europe*").

⁴⁶⁶ V. Cons. Stato, sent. n. 1823 del 13 marzo 2020, par. 6.1 e 6.2.

ha consentito di proteggersi dalla concorrenza dei produttori di medicinali a base di CDCA, e in particolare dei produttori di farmaci galenici a base della medesima molecola. Ciò ha chiuso il mercato domestico alle preparazioni magistrali a partire dal gennaio 2016, quando l'allestimento galenico della Farmacia dell'AOU Senese è terminato, così consentendo all'impresa di diventare da quel momento l'unico operatore presente sul mercato italiano con la vendita dello *Xenbilox*® (posizione rafforzata con il nuovo accordo di fornitura in esclusiva del novembre 2016).

368. Inoltre, a partire da aprile 2017, ossia dopo l'ottenimento dall'AIC del farmaco orfano, Leadiant ha potuto contare, oltre che sulla summenzionata barriera contrattuale, anche su una doppia barriera normativa, valevole sia nei confronti dei concorrenti produttori di medicinali a base di CDCA di natura industriale usati per la cura della CTX, sia nei confronti dei concorrenti produttori di preparazioni magistrali a base della medesima molecola. Infatti, il conseguimento dell'AIC per il farmaco orfano ha consentito a Leadiant, dapprima, di acquisire un'esclusiva di mercato decennale che, ai sensi dell'art. 8, par. 3, del Regolamento CE n. 141/2000, impedisce la registrazione di altri prodotti simili al *CDCA Leadiant*® per il trattamento della patologia rara in questione (cfr. par. 41 *supra*). In secondo luogo, l'art. 5 del D.L. 17 febbraio 1998, n. 23 vieta, se non in casi molto limitati, la produzione di farmaci galenici quando sul mercato domestico esiste un prodotto di natura industriale registrato per una determinata indicazione terapeutica, ovvero, nel caso di specie, dal giugno 2017, quando il farmaco orfano è stato introdotto in Italia (cfr. par. 189 *supra*). Ciò ha fatto sì che da allora i pazienti affetti da CTX presenti in Italia siano stati trattati solo con il medicinale orfano di Leadiant (cfr. par. 80 *supra*).

369. Diversi elementi agli atti, peraltro, indicano che ciò avverrà anche nei prossimi anni, ragionevolmente quantomeno fino alla scadenza della privativa di cui gode Leadiant, ad aprile 2027.

370. Leadiant contesta tale ricostruzione, anzitutto perché ritiene che gli accordi di esclusiva stipulati da Sigma Tau con PCA non abbiano chiuso il mercato alle preparazioni magistrali e in ogni caso perché le vendite dello *Xenbilox*® in Italia tra il 2016 e il 2017 erano gestite da un soggetto terzo, mentre Sigma Tau non è mai stata direttamente operativa sul mercato domestico.

371. Inoltre, la Parte afferma che, anche dopo l'ottenimento della designazione orfana e dell'AIC del *CDCA Leadiant*®, la sua capacità di esercitare potere di mercato sarebbe stata contenuta, e potrebbe esserlo anche

in futuro, dalle dinamiche concorrenziali di altri Stati membri dell'UE, le quali possono influenzare il mercato italiano e la stessa sostenibilità della presenza di Leadiant su tale mercato, data la base pazienti estremamente ridotta a livello UE.

372. Tali affermazioni non sono condivisibili: come sarà illustrato nel prosieguo, l'istruttoria ha mostrato che, all'inizio del 2016, l'impresa ha esteso all'Italia la posizione dominante di cui già godeva di fatto negli altri mercati nazionali dell'Unione Europea, grazie alla vendita dell'unico farmaco a base di CDCA allora esistente, lo *Xenbilox*[®], e che ha consolidato tale posizione di mercato, tramite l'ottenimento dell'AIC del farmaco orfano anche per il territorio nazionale.

V.3.1 L'acquisizione di una posizione dominante da parte di Sigma Tau fuori dall'Italia

373. La documentazione acquisita agli atti indica che a giugno 2008 Sigma Tau Pharmaceuticals Inc. ha acquistato l'intero *dossier* del *Chenofalk*[®], farmaco a base di CDCA, di proprietà di Dr. Falk Pharma GmbH, utilizzato *off label* per la cura della malattia rara e poi, nell'ottobre 2008, trasferito la titolarità dell'AIC di tale medicinale valida per la Germania a Sigma Tau Arzneimittel GmbH (ora in liquidazione), che si è così sostituita a Dr. Falk Pharma GmbH (cfr. parr. 91-95 *supra*).

374. In un momento nel quale in Europa non vi era più da tempo un interesse alla commercializzazione di medicinali a base di CDCA per il trattamento dei calcoli biliari, in quanto il principio attivo era stato soppiantato da altre cure, e le imprese stavano man mano uscendo dal mercato (cfr. par. 346 *supra*), l'unico motivo economico valido per entrarvi era quello di fare ingresso in un altro mercato, di nicchia, estremamente ridotto, ma potenzialmente molto profittevole grazie ai prezzi significativamente elevati generalmente concessi ai farmaci orfani: quello della CTX, che da decenni oramai veniva curata con il CDCA. Questo era, infatti, l'obiettivo dichiarato di Sigma Tau⁴⁶⁷.

375. L'obiettivo perseguito dall'impresa presupponeva, tuttavia, che non vi fossero sul mercato europeo altre imprese che commercializzassero farmaci a

⁴⁶⁷ Cfr. i seguenti comunicati stampa https://www.pharmaceutical-business-review.com/news/16498sigmatau_acquires_chenofalk_from_dr_falk_p/; <https://www.biocentury.com/bc-week-review/company-news/deals/2009-02-09/sigma-tau-spa-solvay-deal>; https://www.pharmaceutical-business-review.com/news/16498sigmatau_acquires_chenofalk_from_dr_falk_p/.

base di CDCA, ovvero, che l'impresa diventasse monopolista nel mercato della vendita di farmaci a base di CDCA in Europa (cfr. par. 99 *supra*).

376. Perciò l'impresa a metà del 2008 ha valutato di acquistare le quattro AIC relative ai pochi farmaci a base di CDCA registrati per la cura dei calcoli biliari ancora presenti nei mercati nazionali dell'UE. di proprietà di altre imprese, il *Quenobilan*® e il *Quenocol*® in Spagna, lo *Xebyl*® in Portogallo l'AIC del *Chenofalk*® valida per i Paesi Bassi (le "AIC concorrenti"⁴⁶⁸), per eliminarle dal mercato. Tuttavia, nel momento in cui Sigma Tau compieva queste valutazioni la struttura dei mercati nazionali dei farmaci a base di CDCA ha naturalmente subito ulteriori modifiche che hanno reso non necessarie tali acquisizioni (se non in un caso, su cui v. meglio *infra*) e che hanno facilitato Sigma Tau nel raggiungimento del proprio obiettivo. I summenzionati prodotti spagnoli sono infatti usciti dal mercato, con conseguente revoca della relativa AIC, tra la fine del 2008 e l'inizio del 2009. Rimaneva, dunque, soltanto l'AIC "concorrente" del *Chenofalk*® valida per i Paesi Bassi, che Sigma Tau ha comprato nel settembre 2009 e che ha strategicamente mantenuto valida⁴⁶⁹ senza mai utilizzarla⁴⁷⁰, fino a che vi ha fatto espressa rinuncia il 9 settembre 2015. Parimenti inattiva è rimasta l'AIC dello *Xebyl*® dopo la mancata commercializzazione del farmaco dall'inizio del 2011 (cfr. parr. 78 e 99 *supra*).

377. In sostanza, dunque, la documentazione agli atti indica chiaramente che dall'inizio del 2011 in Europa vi era solo un farmaco a base di CDCA reperibile sul mercato, lo *Xenbilox*® di proprietà di Sigma Tau.

378. Al riguardo, si osserva che, quando l'impresa sostiene che la sua posizione di mercato in Europa era all'epoca assolutamente contendibile, in quanto lo *Xenbilox*® non godeva di alcuna protezione di natura regolamentare, essendo spirato il *dossier protection*, né brevettuale, essendo il farmaco *off patent*, la Parte omette di considerare che la stipula, già nel 2008, da parte di Sigma Tau dell'accordo di fornitura in esclusiva di CDCA con PCA, come già detto, l'unico fornitore credibile della materia prima presente sul mercato

⁴⁶⁸ V. doc. 96.99.

⁴⁶⁹ V. doc. 96.75, dal quale emerge che i Paesi Bassi erano uno dei mercati verso il quale dalla seconda metà del 2009 Sigma Tau Arzneimittel GmbH avrebbe esportato il *Chenofalk*®. Da ciò segue che, ancorché titolare di un'AIC valida per i Paesi Bassi, che le avrebbe consentito di distribuire il farmaco direttamente nel mercato olandese, ma allo stesso tempo di soggiacere alla regolamentazione nazionale sul prezzo, l'impresa faceva ricorso all'esportazione del farmaco dalla Germania, che essendo basata sul meccanismo del "Named Patient Supplies", non subiva restrizioni di prezzo (cfr. nota a piè di pagina 238).

⁴⁷⁰ V. doc. 22.7.17 ("If the current licence is withdrawn in NL, off-label use for CTX would no longer be possible which would be disastrous. However when the CTX EMA approval is imminent, it may make sense to withdraw the old indication in NL as this may create an opportunity to rebrand the product (and price it differently and higher compared to the old product)").

europeo, nonché l'unico produttore del principio attivo in questione avente un adeguato accesso alla materia prima, provvisto di una congrua capacità tecnologica e dei necessari requisiti amministrativi, in termini di *compliance* regolatoria, all'epoca esistente a livello europeo (cfr. par. 52-53 *supra*), costituiva una importante barriera all'ingresso per qualunque impresa che volesse entrare nel mercato. Invero, ogni impresa che avesse voluto produrre un farmaco a base di CDCA avrebbe scontato la difficoltà a reperire una fonte di produzione di tale materia prima.

379. Altresì Leadiant volutamente non dà alcun rilievo all'elemento, invero molto importante, della dimensione estremamente ridotta del mercato, che avrebbe in ogni caso scoraggiato l'ingresso di nuovi operatori, anche nella non verosimile ipotesi in cui essi fossero stati in grado di reperire un'altra fonte di produzione di CDCA (cfr. sempre sez. V.3.2.i.a *infra*). Ciò appare laconicamente confermato dalle stesse affermazioni di Leadiant, rinvenibili nella documentazione ispettiva, dove l'impresa valutava altamente improbabile l'ingresso di nuovi farmaci sul mercato proprio in ragione della sua ridotta dimensione⁴⁷¹. Si noti che il documento citato risale al settembre 2014, ovvero ad un momento successivo all'aumento di prezzo dello *Xenbilox*® a 2.900 euro a confezione avvenuto nel luglio 2014, che aveva reso il farmaco molto remunerativo per Sigma Tau (cfr. par. 114 *supra*) e, dunque, anche per eventuali altre imprese potenziali entranti. Pertanto, se l'incentivo all'ingresso nel mercato da parte di altri operatori era inesistente, nell'opinione dell'impresa medesima, anche dopo che il mercato dei farmaci a base di CDCA era diventato remunerativo, a maggior ragione non vi poteva essere alcuna minaccia concorrenziale potenziale prima di tale momento, quando il mercato era molto meno redditizio, dato il prezzo molto più contenuto al quale il farmaco veniva precedentemente venduto (660 euro a confezione). E ciò nonostante l'assenza di protezioni brevettuali e regolamentari.

380. L'unica impresa produttrice di farmaci a base di CDCA che non soffriva degli ostacoli posti dalla ridotta dimensione del mercato e dall'accordo di esclusiva, era Retrophin Inc., la quale aveva accesso alla materia prima attraverso l'unico altro fornitore ritenuto credibile al di fuori dell'Europa, la richiamata N.Z.P. (cfr. par. 54 *supra*), già produceva e commercializzava (negli Stati Uniti) un farmaco a base di CDCA e non necessitava perciò di effettuare nuovi investimenti nella produzione e nella

⁴⁷¹ V. doc. 22.7.17 (“*I don't see any new drug arising in the treatment of CTX and I think that it will be very difficult to see somebody investing resources in this sector in the coming years.....it's a too small pathology... it's an orphan who nobody wants to adopt!*”).

commercializzazione del medicinale.

381. Tuttavia, le valutazioni della Parte circa la capacità di Retrophin di contendere la posizione di mercato di Sigma Tau non sono condivisibili perché esse omettono completamente di considerare quanto emerso in istruttoria circa la reale possibilità per l'impresa statunitense di entrare nel mercato europeo. I documenti agli atti dimostrano, infatti, inequivocabilmente, che le due condizioni di cui già godeva Retrophin non erano affatto sufficienti per fare un ingresso competitivo nel mercato con un farmaco a base di CDCA per la cura della CTX. Per poter rappresentare una minaccia concorrenziale concreta, infatti, Retrophin avrebbe avuto bisogno di ottenere la designazione orfana. E a tal fine era necessario possedere anche degli studi clinici di supporto⁴⁷².

382. Il modo in cui Sigma Tau ha portato avanti il proprio progetto ne è una chiara conferma: il primo tentativo di richiesta della designazione orfana, presentato in via preliminare dall'impresa all'EMA nel maggio 2007, è infatti naufragato, proprio perché presentato in assenza di alcun supporto di natura clinica (cfr. par. 94 *supra*). Sigma Tau ha ripreso concretamente il progetto a metà del 2014 quando ha iniziato a collaborare direttamente con il medico specialista dell'AOU Senese per iniziare a raccogliere dati clinici utili *in primis* per la richiesta di designazione orfana (cfr. par. 145 *supra*). Tale collaborazione ha avuto una accelerazione nel maggio 2014 quando Sigma Tau, come la Parte stessa dichiara, ha appreso della notizia che Retrophin intendeva entrare nel mercato europeo (“*We need to take this relation with Prof [F.] directly on board (STRD), get the clinical data on the CTX study asap and eventually involve him in a new study. We need to engage him and soon*”)⁴⁷³. La collaborazione in atto ha fatto sentire Sigma Tau sufficientemente fiduciosa da presentare la richiesta di designazione orfana preliminare nell'agosto 2014, poi ottenuta a dicembre del medesimo anno (cfr. parr. 117-118 *supra*). Il supporto clinico ricevuto da Sigma Tau si è poi ulteriormente rafforzato grazie alla collaborazione scientifica avviata all'inizio del 2015 con l'altro centro di cura, l'ospedale olandese Casinius Wilhelmina di Nimega (cfr. par. 149 *supra*).

383. La documentazione agli atti, dunque, mostra chiaramente il ruolo decisivo che tali collaborazioni scientifiche hanno avuto nella concreta attuazione della seconda fase del progetto e nel buon esito dello stesso

⁴⁷² V. doc. 78.249 (“*Require EU case studies to support EU filing and ST has exclusive agreement with [F.] and potentially [V.] to have access to their case studies so Retrophin could not use these major centres*”). Cfr. doc. 133.

⁴⁷³ Cfr. docc. 6.1, 6.2, 22.7.71 e 138.4.7.

(l'ottenimento dell'AIC e della designazione orfana definitiva). Se Retrophin avesse voluto richiedere la registrazione nell'Unione Europea di un proprio farmaco orfano a base di CDCA per la cura della CTX, essa avrebbe dovuto perciò presentare dei propri studi altrettanto validi a supporto della richiesta, e avrebbe quindi dovuto godere di un supporto clinico analogo a quello ricevuto da Sigma Tau.

384. Retrophin ha, per la verità, tentato verso la metà del 2014 di instaurare una collaborazione con l'Azienda Universitario-Ospedaliera Senese, senza successo (cfr. par. 146 *supra*). Peraltro le possibilità di collaborare sia con tale centro di cura sia con l'ospedale olandese Casinius Wilhelmina di Nimega sono successivamente venute meno completamente, in ragione delle esclusive stipulate da Sigma Tau con gli stessi (cfr. parr. 147 e 149 *supra*). Ciò ha rappresentato un ostacolo significativo all'ingresso di Retrophin nel mercato europeo.

385. La tesi di Parte secondo la quale la società statunitense avrebbe potuto trovare supporto clinico presso altri specialisti, è smentita dall'attività istruttoria, che ha messo chiaramente in luce come non vi fossero altri centri di cura e/o altri specialisti che avrebbero potuto offrire un analogo supporto clinico. Anzitutto si osserva che, come affermato dalla medesima impresa, il medico specialista dell'AOU Senese - uno dei pochi esperti in Europa con un'esperienza pluridecennale nel trattamento della malattia rara con il CDCA - era in quel momento l' "*opinion leader mondiale*"⁴⁷⁴. Inoltre, i due centri europei con i quali Sigma Tau ha intrattenuto una collaborazione esclusiva sono quelli che a livello globale possedevano, e tuttora possiedono, la base di dati più ampia mai raccolta, in termini di campione di pazienti coinvolti, ma soprattutto in termini di lunghezza del periodo di osservazione dei risultati della somministrazione del CDCA a detti pazienti (cfr. par. 150 *supra*). Le affermazioni di Parte non sono, dunque, in grado di revocare in dubbio il fatto che l'impossibilità di contare sull'esperienza clinica maturata dall'esperto più importante al mondo e dai medici del secondo centro di cura più importante in Europa abbia costituito una significativa barriera all'ingresso per Retrophin.

386. Conferma dell'esistenza e dell'effetto della barriera complessivamente costruita da Sigma Tau tra il 2014 e il 2015, che ha impedito, e che impedisce tuttora, anche il solo tentativo di entrata dell'impresa statunitense sul mercato europeo, proviene peraltro dalle valutazioni espresse dall'impresa medesima proprio in relazione al concorrente statunitense ("*ODD protects against other*

⁴⁷⁴ V. docc. 95 e 138.4.7.

CDCA products”; “*pulled out of Europe (in terms of plans to launch there) since ST obtained the Orphan designation for CDCA so Retrophin’s CDCA is not expected to be a competitor in Europe*”)⁴⁷⁵.

387. In conclusione, dunque, Retrophin non ha mai potuto, né per le stesse ragioni potrà, rappresentare una minaccia concorrenziale per Sigma Tau prima del conseguimento dell’AIC del farmaco orfano.

388. Da tutto ciò segue che, contrariamente a ciò che sostiene Leadiant, lo *Xenbilox*® non era solo uno fra vari prodotti a base di CDCA autorizzato per il trattamento dei calcoli biliari, né qualunque impresa avrebbe potuto entrare sul mercato utilizzando lo *Xenbilox*® come farmaco c.d. di riferimento in un progetto analogo a quello portato avanti da Sigma Tau. Al contrario, già dal 2011 lo *Xenbilox*® era di fatto l’*unico* medicinale a base di CDCA in circolazione in Europa e dal 2014 l’impresa ha costruito apposite barriere all’ingresso in modo che esso continuasse a rimanere tale.

389. Quanto alla minaccia concorrenziale asseritamente rappresentata dal *Kolbam*, esistente sul mercato prima del *CDCA Leadiant*®, valgono le considerazioni più sopra espresse circa la non adeguatezza terapeutica dell’acido colico per il trattamento della CTX, derivanti dalle valutazioni dei medici specialisti che avevano in cura i pazienti affetti dalla malattia rara (cfr. parr. 357-359 *supra*), preferivano curarli in ogni caso con un farmaco *off label*, perché più efficace.

390. In conclusione, dunque, già da diversi anni prima del conseguimento dell’AIC per il farmaco orfano Sigma Tau godeva in quasi tutti i mercati nazionali dell’Unione Europea di una posizione di mercato incontrastata. Questa si è poi estesa, a partire dal gennaio 2016, per le ragioni che verranno esposte nel prosieguo, al mercato italiano.

V.3.2 L’estensione della posizione dominante di Leadiant al mercato italiano nel 2016

i) La chiusura del mercato alle preparazioni galeniche a base di CDCA

391. La documentazione acquisita agli atti indica che già dal 2007 Leadiant sentiva l’esigenza di avere il controllo della materia prima e scongiurare l’eventualità che altri concorrenti potessero produrre farmaci a base di CDCA⁴⁷⁶. In particolare, essa nutriva il timore che l’eventuale presenza di

⁴⁷⁵ V. docc. 95.15 e 78.249.

⁴⁷⁶ V. doc. 22.7.3, all. “121 06 Report Draft 250307” (“*Current and future suppliers/manufacturers of CDC*

preparazioni galeniche sui mercati nazionali potesse ostacolare il progetto CDCA. Essendo la molecola molto datata, essa era prodotta e/o producibile anche dalle farmacie ospedaliere, come avveniva specialmente in Italia, dove l'allestimento galenico organizzato dalla Farmacia dell'AOU Senese godeva di un'operatività molto risalente e consolidata nel tempo (cfr. par. 75 *supra*).

392. Per acquisire il controllo della materia prima, nel giugno 2008 Leadiant ha stipulato il più volte richiamato contratto di fornitura di CDCA in esclusiva con PCA (cfr. par. 96 *supra*). La clausola di esclusiva presente in tale contratto tuttavia non ha impedito, fino al gennaio 2016, che nel mercato italiano vi fossero dei prodotti galenici a base di CDCA utilizzati per la cura della CTX. Ciò in quanto nel 2007 la Farmacia dell'AOU Senese ha acquistato da PCA uno *stock* del principio attivo che è stato utilizzato per alimentare tale allestimento fino al novembre 2015, momento nel quale le scorte di materia prima sono finite (cfr. par. 77 *supra*).

393. L'attività di produzione della Farmacia, pertanto, aveva fino a quel momento impedito l'ingresso di Leadiant sul mercato italiano, l'unico tra i mercati europei interessati nel quale essa non era presente con lo *Xenbilox*®. Ciò spiega perché l'impresa tra il 2014 e il 2015 abbia cercato di capire come fermare la produzione galenica in Italia e sostituirla con lo *Xenbilox*® (“[...] *replace self-compounded CDCA with Xenbilox*”⁴⁷⁷; “[...] *stop the hospital making its own CDCA and instead purchase imported CDCA*”⁴⁷⁸; “*stop them selling CDCA*”⁴⁷⁹).

394. Tuttavia, l'impresa non è riuscita nel proprio intento e ha dovuto attendere la fine della produzione galenica della Farmacia dell'AOU Senese nel novembre 2015. A gennaio 2016 la medesima Farmacia ha comunicato la carenza di materia prima a Sigma Tau e, non potendola reperire sul mercato, proprio per via del summenzionato contratto di esclusiva, ha chiesto direttamente a Sigma Tau di poterne avere, ricevendo tuttavia un netto rifiuto. Analogamente, gli altri ospedali italiani che prima si rifornivano dalla Farmacia, nella prima metà del 2016 hanno tentato, inutilmente, di ottenere il principio attivo da PCA o da Sigma Tau (cfr. parr. 130 e 134 *supra*).

Ease of manufacture?

Can pharmacists compound it?

Can ST stop others from making it?

Can ST stop others from supplying it to pharmacists?

Can ST prevent rival suppliers' CDC from being used in CTX?

If so, for how long and in which territories?”);

⁴⁷⁷ V. doc. 22.7.17.

⁴⁷⁸ V. doc. 22.7.17.

⁴⁷⁹ V. doc. 78.52.

395. Non solo. Tramite una costante e intensa attività di monitoraggio nei confronti di PCA, Sigma Tau ha attentamente verificato che l'impresa chimica rispettasse effettivamente i propri obblighi contrattuali e non cedesse il principio attivo specialmente a chi poteva utilizzarlo per produrre farmaci galenici. Sigma Tau non ha mutato il proprio comportamento neanche quando PCA ha proposto di derogare all'esclusiva per venire incontro agli ospedali che lamentavano la grave situazione di carenza della materia prima e il rischio per i loro pazienti. Viceversa, essa ha approfittato della situazione di necessità per reindirizzare gli ospedali verso l'acquisto dello *Xenbilox*® in vista dell'introduzione del farmaco orfano sul mercato italiano⁴⁸⁰ (cfr. par. 135 *supra*).

396. La strategia di Sigma Tau ha raggiunto i propri scopi: dagli inizi del 2016, infatti, le preparazioni magistrali sono sparite dal mercato italiano e le ASL, a ciò di fatto costrette dall'impresa farmaceutica, hanno iniziato a importare dalla Germania lo *Xenbilox*®, che è così divenuto l'unico prodotto presente nel mercato domestico (cfr. par. 116 *supra*).

397. La posizione così ottenuta da Sigma Tau nel mercato italiano è stata oltremodo rafforzata con la stipula del secondo contratto di fornitura con PCA nel novembre 2016, che contiene una clausola di esclusiva ancora più stringente. L'art. 2.3 del contratto di esclusiva del novembre 2016, infatti, pone un obbligo in più in capo a PCA, la quale è vincolata a verificare che ogni soggetto terzo al quale essa vende il CDCA non lo utilizzi per produrre farmaci volti a trattare la CTX (cfr. par. 137 *supra*)⁴⁸¹. Non a caso, infatti, tale contratto è stato stipulato nel novembre 2016, ovvero due mesi dopo che Sigma Tau aveva ricevuto il parere positivo del *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) sulla propria di richiesta di AIC per il farmaco orfano. In tale momento cruciale del progetto⁴⁸² era, invero, ancor più necessario avere l'assoluto controllo della materia prima per eliminare qualunque elemento di disturbo, quali le economiche preparazioni magistrali, alla posizione di mercato che Leadiant aveva acquisito in Italia.

398. Le evidenze acquisite contraddicono, dunque, quanto affermato da Leadiant circa l'unicità della funzione dell'accordo stipulato con PCA, da rinvenirsi nella necessità di proteggere gli investimenti reciprocamente

⁴⁸⁰ V. docc. 78.19 e 78.241 (“*They perfectly know how and where to buy. They are trying to get it from PCA at a cheap price to create a precedent that will kill our future reimbursability and price*”).

⁴⁸¹ Cfr. a tal fine la clausola 2.1 dell'accordo del giugno 2008 con la clausola 2.3. dell'accordo del novembre 2016.

⁴⁸² Si noti che all'epoca Sigma Tau riteneva che avrebbe avuto l'AIC da parte della Commissione europea nel novembre 2016.

indispensabili effettuati da entrambe le parti e di evitare il *free riding* su tali investimenti, elementi che dovrebbero ricondurre il contratto nell'alveo degli accordi di ricerca e sviluppo. Lo scopo principale della clausola di esclusiva contenuta nell'accordo è, invece, quello di conferire a Sigma Tau il controllo della fonte primaria di CDCA presente in Europa in modo da proseguire, e anzi, rafforzare, l'attività di ostacolo all'ingresso delle preparazioni magistrali sui mercati nazionali, e in particolare su quello italiano, che già aveva sortito i propri effetti da gennaio 2016 (*"the concern is that a compounding pharmacy could look to buy API from you on the grounds that it was to be used for a bile acid disorder other than CTX and then use some it for CTX patients"*)⁴⁸³).

399. Infatti, i rifiuti di fornitura da parte di PCA e l'attività di controllo svolta da Sigma Tau sono continuati anche dopo la stipula di tale secondo contratto di fornitura di CDCA in esclusiva con PCA (cfr. parr. 138-140 *supra*), e in particolare nei primi mesi del 2017, relativi ad una fase del progetto di registrazione del farmaco orfano ancora più delicata, ovvero quella che ha condotto all'ottenimento dell'AIC da parte di Sigma Tau e alla conferma dello *status* di orfano del CDCA, prima dell'introduzione del *CDCA Leadiant*® sul mercato e della successiva negoziazione del prezzo con l'AIFA.

400. In definitiva, le evidenze più sopra descritte mostrano chiaramente che dopo la fine dell'allestimento organizzato dalla Farmacia dell'AOU Senese, dunque ben prima che si potesse ergere la barriera normativa derivante dall'art. 5 del D.L. 17 febbraio 1998, n. 23 (più precisamente, un anno e mezzo prima), i legittimi tentativi esperiti dagli ospedali italiani a partire dall'inizio del 2016 di reperire la materia prima per alimentare una produzione galenica sono stati volutamente impediti dall'impresa dominante, facendo valere nei rapporti con PCA la clausola di esclusiva contenuta prima nell'accordo stipulato con l'impresa chimica nel giugno 2008 e poi nel successivo accordo del novembre 2016. In questo modo, Leadiant dal gennaio 2016 e fino a che il farmaco orfano non ha ricevuto un'AIC, valida anche a livello nazionale (nel giugno 2017), ha chiuso il mercato italiano alle produzioni galeniche e l'ha riservato a sé stessa.

⁴⁸³ V. doc. 78.9. V. anche doc. 78.34 (*"how can ST minimise the risk from compounded product availability in each country? How are compounding companies obtaining the API for CDCA? [...] ST should have exclusive use for all API destined for use in CTX patients"*); doc. 28.2.66 (*"S-T for the reasons widely explained during our last meeting on November, 11th at PCA and in our e-mail exchanges, S-T requires PCA to grant exclusivity on CDCA supply (at least 10 years) for the production of any FF use to treat any biliary acid disorders. PCA-S-T will work together with their legal advisors in order to find a way to legally justify exclusivity, e.g. by linking to EU and US orphan drug designation of CDCA"*).

a. *L'insostituibilità di PCA come fornitore credibile di CDCA in Europa*

401. La barriera contrattuale eretta da Leadiant ha sortito i propri effetti perché entrambi i contratti stipulati con PCA hanno consentito di legare commercialmente all'impresa farmaceutica l'unico fornitore credibile all'epoca esistente in Europa.

402. La preminenza della posizione di PCA nel mercato europeo è attestata da diversi documenti agli atti: fortemente indicativi risultano anzitutto quelli che evidenziano che nel 2011 l'EDQM si è rivolta a PCA quale unico produttore del principio attivo nel territorio dell'Unione Europea (“[...] *I could not identify another manufacturer*”⁴⁸⁴) al quale fare riferimento per migliorare il *test* di purezza del CDCA, e che ai fini della revisione della monografia del CDCA il contributo dell'impresa chimica, pur supportata da Sigma Tau, è stato essenziale e che l'Ente ha infine definito un *test* che si basa largamente su quello sviluppato da Sigma Tau e posseduto da PCA⁴⁸⁵ (cfr. par. 53 *supra*).

403. La posizione di mercato di cui godeva, e gode tuttora, PCA è stata riconosciuta anche da Sigma Tau sia nel 2016 e nel 2017, in termini di accesso privilegiato alla bile bovina, il principale *input* dal quale si trae il CDCA, e di aderenza alle GMP⁴⁸⁶, sia nel 2018, quando l'ha definita come l'unico operatore certificato in Europa⁴⁸⁷.

404. Tuttavia, Leadiant oggi nega che PCA godesse di tale posizione di mercato e contesta la sussistenza di tale barriera contrattuale sulla scorta dell'asserita esistenza di molteplici fonti di produzione di CDCA diverse da PCA che avrebbero potuto agevolmente alimentare l'allestimento galenico tra il gennaio 2016 e il giugno 2017, se gli ospedali si fossero tempestivamente attivati per cercarle e stabilire con esse dei rapporti commerciali, come ad esempio ha fatto l'ospedale di Amsterdam tra il 2019 e il 2020.

405. Tali affermazioni non sono condivisibili perché ampiamente smentite dalle stesse evidenze prodotte dalla Parte. Prima di passarle in rassegna, tuttavia, è necessario premettere che il lasso temporale nel quale occorre verificare l'esistenza di fonti alternative a PCA è quello dei circa 18 mesi

⁴⁸⁴ V. docc. 28.2.53 e 78.6.

⁴⁸⁵ V. doc. 28.2.31 (“[...] *they are waiting for our data and support*”).

⁴⁸⁶ V. doc. 78.416 (“[...] *there are two global API providers relevant for this product*”), uno essendo PCA e l'altro NZP, 78.133, all. “REPORT INCONTRO AIFA Sigma Tau 24 giugno” (“[...] *Prodotto di derivazione bovina. 2-3 produttori nel mondo*”) e 78.323 (“[...] *there are truly only 2 GMP, FDA approved suppliers globally*”).

⁴⁸⁷ V. doc. 138.4.9 (“*Furthermore, there is only one approved EU certified supplier of pharmaceutical grade CDCA...*”).

intercorrenti tra la fine delle scorte di CDCA da parte della Farmacia dell'AOU Senese (fine 2015/inizio 2016) e l'introduzione del *CDCA Leadiant*® nel mercato italiano (giugno 2017), evento che, come già illustrato, ha determinato l'innalzamento di una barriera normativa che non consente, se non in casi eccezionali, la produzione nel mercato domestico di preparazioni magistrali a base di CDCA. L'esistenza di eventuali fonti di produzione del principio attivo alternative a PCA in un periodo successivo a questo momento da ultimo citato è, pertanto, irrilevante poiché non potrebbe in ogni caso legittimamente alimentare alcun allestimento galenico in grado di soddisfare tutta la domanda di farmaci a base di CDCA in Italia.

406. Da questo punto di vista, dunque, sono del tutto irrilevanti le evidenze prodotte dalla Parte circa l'offerta di fornitura di CDCA a PCA da parte di un grossista di principi attivi di grado farmaceutico, il quale a sua volta probabilmente si riforniva da un produttore cinese, in quanto queste risalgono all'ottobre 2017, quando già era precluso alle farmacie italiane allestire una produzione galenica di CDCA. Altrettanto dicasi per i documenti che provano *i)* che *Pierre Fabre* abbia offerto la fornitura di CDCA direttamente a *Leadiant* nel 2019, *ii)* che vi sia una fonte di origine cinese di CDCA in grado di alimentare la produzione galenica di CDCA dell'ospedale di Amsterdam almeno dal febbraio 2020 e *iii)* che vi siano altre imprese europee le quali, in quanto produttori di acido ursodesossicolico, potrebbero entrare nel mercato della produzione e vendita di CDCA come principio attivo di grado farmaceutico.

407. Ma anche volendo considerare tali evidenze quali indici del fatto che fonti alternative a PCA esistevano anche prima dei momenti temporali ai quali detti documenti risalgono, come afferma la Parte, si osserva quanto segue. Anzitutto, il documento che prova che un grossista di principi attivi di grado farmaceutico abbia offerto CDCA a PCA nell'ottobre 2017 contiene al proprio interno un altro documento, uno scambio di *e-mail*, risalente esattamente a un anno prima (all'ottobre 2016, quindi a un momento rilevante ai fini della presente valutazione) nel quale era invece il grossista a chiedere a PCA la fornitura di CDCA per conto di un ospedale⁴⁸⁸. Nel 2016 i ruoli erano, dunque, invertiti. E lo sono stati di nuovo un anno dopo (ottobre 2018), quando lo stesso grossista è tornato a chiedere nuovamente a PCA la fornitura di CDCA.

408. Queste vicende sono fortemente indicative, non solo del fatto che nel 2016, ovvero quando gli ospedali italiani chiedevano a PCA la fornitura di

⁴⁸⁸ V. doc. 28.2.183 e cfr. con doc. 22.7.64.

CDCA, la fonte indicata da Leadiant come alternativa a PCA non fosse effettivamente disponibile, perché non aveva accesso alla materia prima (tanto è vero che essa stessa si rivolgeva a PCA), ma sono esplicative anche di altri elementi molto importanti ai fini della valutazione dell'esistenza di una posizione dominante in capo a Sigma Tau nel periodo antecedente l'ottenimento dell'AIC per il farmaco orfano.

409. Innanzitutto, emerge chiaramente come la fonte di produzione di CDCA alla quale si rivolgeva il grossista quantomeno a partire dall'ottobre 2017 non fosse una fonte affidabile e stabile. Orbene, al riguardo si osserva che, data la gravità della malattia e la natura salva-vita del farmaco, anche un allestimento galenico necessita di una fonte di approvvigionamento stabile e duratura che garantisca la continuità delle forniture. Evidentemente questa fonte, quale quella individuata da Leadiant nelle proprie difese (così come *Pierre Fabre*, la cui offerta risulta del tutto sporadica), non possedeva queste caratteristiche e non poteva perciò essere tenuta in considerazione dagli ospedali italiani come valida alternativa a PCA, neanche nel 2016.

410. Inoltre, le evidenze relative ai rapporti tra PCA e il grossista di principi attivi di grado farmaceutico vanno lette congiuntamente ai documenti agli atti riguardanti il tentativo, non andato a buon fine, di diversi ospedali e farmacie site in altri Stati Membri, e in particolare dell'ospedale di Amsterdam, di allestire una produzione galenica tra il 2017 e il 2018 grazie alla materia prima proveniente da una fonte asiatica attraverso l'importazione di detto grossista. Tali evidenze mostrano come nell'agosto 2018 fosse emerso che tale produzione galenica non fosse aderente alle specifiche tecniche imposte dalla Farmacopea europea poiché contenente troppe impurità. È subito dopo questo accadimento che il richiamato grossista di materie prime si è rivolto nuovamente a PCA, affermando di avere fiducia soltanto nella qualità del CDCA prodotto da operatori europei⁴⁸⁹, e in particolare in PCA. Il che dimostra che le fonti asiatiche, descritte da Leadiant nelle proprie difese come disponibili da lungo tempo sul mercato, non solo non erano stabili, ma alla fine del 2018 non erano ancora adeguate a supportare una produzione galenica di CDCA. Tantomeno lo sarebbero state perciò nel 2016, quando gli ospedali italiani avevano tentato di riprendere l'allestimento.

411. In particolare, il documento che evidenzerebbe l'effettiva operatività dentro e fuori dall'Unione Europea di (almeno) 15 fornitori di CDCA alternativi a PCA già nel 2015 risulta ampiamente destituito di valore

⁴⁸⁹ V. doc. 28.2.183.

probatorio, non solo dalle vicende testé menzionate, ma anche da una pletera di documenti ispettivi che indicano che queste fonti produttive non erano concretamente disponibili sul mercato, né prima del 2015 né dopo.

412. Risulta, invero, agli atti che le sporadiche fonti di produzione di CDCA di provenienza extra-europea, e in particolare cinese, per lungo tempo non sono state in grado accedere al mercato europeo, proprio per l'incapacità di aderire alle GMP imposte dalle autorità europee, che richiedono *standard* più stringenti rispetto a quelli imposti in altri Paesi, quali l'India, la Cina e altri Paesi dell'Asia⁴⁹⁰. Tale circostanza è stata riconosciuta dalla stessa PCA, la quale nell'ottobre 2016 – quindi nel periodo rilevante per la presente valutazione - ha affermato che fornitori di CDCA extra-UE e in particolare quelli cinesi non avrebbero rappresentato “*un problema*” per Sigma Tau, nel senso che tali fonti di produzione in quel momento non potevano in generale essere considerate come valide alternative da chiunque avesse voluto produrre farmaci a base di CDCA⁴⁹¹. E i fatti più sopra richiamati accaduti negli anni 2017-2018 le hanno dato ragione.

413. Con tale realtà dei fatti si è peraltro scontrata la medesima Sigma Tau nel 2016 quando, prima di stipulare un nuovo contratto di fornitura in esclusiva con PCA, si è posta alla ricerca di produttori alternativi, ricavandone dapprima una lista di potenziali operatori che, tuttavia, non si sono rivelati capaci né di sostituire né di affiancare PCA, proprio perché la qualità della materia prima da essi prodotta non era certa, per poi concludere, *in limine* della stipula del contratto con PCA, che non esistevano alternative valide all'impresa chimica italiana (cfr. par. 55 *supra*). Tanto è vero che, alla fine di tale ricerca di mercato, nel novembre 2016 Sigma Tau si è risolta a scegliere nuovamente PCA come proprio fornitore di CDCA in esclusiva.

414. L'unico altro operatore seriamente preso in considerazione dalla medesima Sigma Tau, perché in grado di ottenere quantitativi sufficienti di bile bovina, il principale *input* dal quale si trae la materia prima, e di aderire alle GMP in maniera analoga a PCA – trattasi di NZP –, nel 2016 non poteva essere considerato un'alternativa effettiva a PCA perché esso all'epoca era impegnato commercialmente con Retrophin per la produzione del *Chenodal* commercializzato negli Stati Uniti (cfr. parr. 54-55 *supra*). Peraltro le medesime evidenze documentali valgono a destituire di fondamento anche le altre argomentazioni di Parte circa la concreta disponibilità di operatori che

⁴⁹⁰ V. docc. 25.3.5, 78.190, 78.303.

⁴⁹¹ V. doc. 78.262: “*Compounding and foreign/ exotic API supply of CDCA will not represent a problem*”. V. anche docc. 28.2.132 (“[...] *a Chinese source will not represent an issue for you*”).

fornirebbero altri produttori di farmaci di natura industriale a base di CDCA (come *Chino*). Infine, la già citata documentazione dalla quale si evince chiaramente che l'impresa farmaceutica stessa nel 2018 riteneva che ci fosse solo un unico operatore certificato in Europa, e che questo fosse PCA, dimostra che essa stessa ha escluso altre imprese europee, quali PharmaZell GmbH e Dipharma Francis S.r.l., oggi invece indicate, tuttavia senza alcuna evidenza atta a smentire la richiamata documentazione ispettiva, come soggetti dotati della potenzialità e delle competenze per entrare nel mercato della produzione e vendita di CDCA come principio attivo di grado farmaceutico, in quanto produttrici di acido ursodesossicolico da bile non bovina, rispetto al quale l'acido chenodesossicolico è un prodotto intermedio.

415. Tutte le considerazioni sin qui svolte sull'effettiva operatività di fonti di produzione di CDCA alternative a PCA smentiscono anche le argomentazioni di Parte circa la facilità dell'approvvigionamento di CDCA da parte di un ospedale. Le già citate vicende dell'ospedale di Amsterdam, che ha tentato dal 2018 di allestire una produzione galenica di CDCA rivolgendosi a fonti extra-UE, riuscendoci effettivamente soltanto nel febbraio 2020, dimostrano come sia tutt'altro che agevole per la farmacia di un ospedale rinvenire una fonte di materia prima affidabile, stabile e capace di aderire alla Farmacopea europea: l'ospedale di Amsterdam ha impiegato ben 18 mesi a trovare un fornitore con queste caratteristiche, ovvero esattamente il lasso di tempo che è intercorso tra il momento in cui sono terminate le scorte di CDCA della Farmacia dell'AOU Senese e l'introduzione del *CDCA Leadiant*® nel mercato italiano. In ogni caso, non era possibile per un ospedale attendere il decorso di questo lungo periodo, prima di riprendere la somministrazione della terapia ai propri pazienti, senza arrecare gravi danni agli stessi. Nell'urgenza di dover somministrare con continuità la terapia ai propri pazienti, gli ospedali perciò non hanno avuto alcuna alternativa se non quella di rivolgersi a Sigma Tau per l'acquisto dello *Xenbilox*®.

416. Da tutto ciò segue che, quantomeno tra il gennaio 2016 e il giugno 2017, PCA era l'unica fonte di produzione di CDCA da cui le farmacie ospedaliere avrebbero potuto ottenere la materia prima che avrebbe alimentato un allestimento galenico nelle more dell'ingresso del farmaco orfano sul mercato domestico. Ciò non è stato possibile a causa dell'esclusiva commerciale che vincolava l'impresa chimica a Sigma Tau e su cui quest'ultima ha fatto leva per impedire la prosecuzione della produzione di preparazioni magistrali dopo il gennaio 2016.

ii) *L'ingresso sul mercato italiano con la vendita dello Xenbilox® a partire dal gennaio 2016*

417. Prive di pregio appaiono altresì le argomentazioni dell'impresa - utilizzate per sostenere l'impossibilità di attribuirle una posizione dominante nel mercato rilevante a partire dal gennaio 2016 - secondo le quali lo *Xenbilox®* non aveva un'AIC in Italia né era commercializzato direttamente da Leadiant sul mercato italiano, ma da un grossista terzo, Juers Pharma, che avrebbe agito in totale autonomia.

418. Al riguardo si osserva anzitutto che l'asserita estraneità di Leadiant rispetto alla commercializzazione dello *Xenbilox®* in Italia è smentita dai documenti agli atti già richiamati che evidenziano che l'impresa voleva eliminare la produzione della Farmacia dell'AOU Senese per indurre l'Azienda medesima, e di conseguenza gli altri ospedali italiani, ad acquistare lo *Xenbilox®* (cfr. par. 126 *supra*), e che è stata l'impresa medesima a reindirizzare l'AOU Senese, nonché tutti gli ospedali italiani che chiedevano la fornitura di materia prima dopo la cessazione della produzione galenica della Farmacia, verso l'acquisto dello *Xenbilox®* da Juers Pharma (cfr. par. 135 *supra*).

419. Le evidenze acquisite agli atti dimostrano, inoltre, che, come già illustrato, un sistema distributivo basato su vendite personalizzate effettuate da un soggetto terzo nei mercati diversi da quello tedesco era il modello scelto appositamente da Leadiant (all'epoca Sigma Tau) proprio per invocare l'estraneità formale dell'impresa rispetto al prezzo praticato in tali mercati: dietro la politica commerciale applicata dai distributori indipendenti in Italia per la vendita dello *Xenbilox®* vi era Juers Pharma, e dunque Leadiant⁴⁹². Infatti, Juers Pharma sin dalla metà del 2014, momento nel quale l'impresa aveva messo in atto l'aumento di prezzo *ex factory* dello *Xenbilox®* a 2.900 euro, attuava la propria politica commerciale nei mercati nazionali diversi da quello tedesco, incluso quello italiano, sulla base di precise indicazioni da parte di Leadiant (cfr. par. 108 *supra*).

420. La tesi secondo la quale Leadiant sarebbe stata estranea commercialmente alle vendite dello *Xenbilox®* è peraltro smentita da alcuni documenti agli atti, che indicano che sia alcuni dipendenti dell'impresa sia i

⁴⁹² Il fatto che Leadiant fosse perfettamente a conoscenza delle condizioni economiche e commerciali con le quali lo *Xenbilox®* era venduto in Italia emerge dal doc. 78.124 ("All CTX patients were treated in Siena until 2015 - Since 2016 they were sent back to the hospital of the place they live for treatment. This is when only *Xenbilox* at about 3,7€/pack became available").

consulenti esterni, nell'ambito della procedura di negoziazione con l'AIFA, ne hanno sconsigliato l'uso (*"we must be very careful in saying that LB has never sold Xenbilox etc etc."*⁴⁹³).

421. Ciò significa che le vendite dello *Xenbilox*® in Italia, effettuate dall'inizio del 2016, quando il farmaco ha iniziato ad essere importato dalle ASL italiane dalla Germania, sono ovviamente riferibili a Leadiant, pur in assenza di una valida AIC del farmaco in Italia.

422. Si noti, peraltro, che, contrariamente a quanto afferma la Parte, la chiusura del mercato italiano alle produzioni galeniche a base di CDCA e l'ingresso di Sigma Tau sul mercato italiano con la vendita dello *Xenbilox*® non sono avvenuti senza disagi significativi per i pazienti italiani e per i centri che li avevano in cura.

423. Alcuni documenti agli atti, in particolare, evidenziano che il mancato accesso alla materia prima ha creato una situazione di carenza di approvvigionamento e di rischio per i pazienti, lamentata da diversi ospedali italiani. Un esempio del rischio che hanno corso i pazienti è dato dalle evidenze che mostrano che lo *stock* di preparazioni magistrali già approntate alla fine del 2015 avrebbe consentito all'AOU Senese di fornire il medicinale solo a tre pazienti e solo per i successivi due o tre mesi (cfr. parr. 132 *supra*).

424. L'enorme difficoltà che tutto ciò ha causato ai pazienti e alle strutture che li avevano in cura è chiaramente esemplificato dalle rimostranze di un medico, che lamentava il mancato avvio, dopo quattro mesi dalla fine delle scorte di materia prima, della procedura per richiedere l'accesso precoce al farmaco orfano ai sensi della legge n. 648/1996, proposto dall'impresa dominante medesima in luogo dell'accesso alla materia prima di PCA richiesto dall'ospedale per proseguire l'allestimento galenico: *"Purtroppo le informazioni che abbiamo avuto, non dall'AIFA ma dal dr. [N.] che come ricorderà avrebbe dovuto inviarci tutti i documenti per inoltrare il procedimento all'AIFA, sono state che avremmo dovuto attendere fino al mese di aprile, tempo necessario per l'espletamento di non ricordo più cosa da parte loro... contrariamente dunque a tutte le dichiarazioni di principio fatte e ribadite che i pazienti non avrebbero dovuto avere alcun disagio conseguente al "processo industriale", l'avranno e come [eccome. n.d.r] e noi con loro..."*⁴⁹⁴. A tale situazione di rischio si è posto rimedio solo con l'importazione dello *Xenbilox*® dalla Germania.

425. Le difficoltà quantomeno per l'AOU Senese sono, peraltro, rese

⁴⁹³ V. doc. 78.112.

evidenti dalle stesse difese della Parte, la quale afferma che l'accesso precoce al farmaco orfano ai sensi della legge n. 648/1996, in luogo dell'acquisto dello *Xenbilox*®, avrebbe avuto in ogni caso solo un effetto redistributivo, nel senso che, nelle more dell'avvenuta negoziazione del prezzo di rimborso del *CDCA Leadiant*®, le risorse necessarie per l'acquisto della terapia per i pazienti affetti da CTX non sarebbero provenute dal SSN ma sarebbero rimaste a carico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese (con l'acquisto dello *Xenbilox*®).

426. E infatti, più precisamente, dopo la fine delle scorte di *CDCA* da parte della Farmacia dell'AOU Senese, in presenza della clausola di esclusiva contenuta nel contratto con PCA, il problema di carenza di approvvigionamento poteva essere risolto con il ricorso al c.d. accesso precoce ai sensi della legge n. 648/1996, come inizialmente ipotizzato, o con l'importazione dello *Xenbilox*®, come è poi effettivamente avvenuto. Tuttavia, sotto il profilo finanziario le due soluzioni non erano equivalenti, proprio perché, come afferma la medesima *Leadiant*, nel primo caso le strutture pubbliche avrebbero potuto continuare a garantire la terapia senza oneri, mentre nel secondo caso esse hanno dovuto sostenere degli esborsi significativi (una confezione di *Xenbilox*® da 100 capsule da 250 mg costava circa 3.400/3.600 euro), molto maggiori rispetto a quelli che avevano finora dovuto sostenere fino a quando esisteva l'allestimento galenico (una confezione di 100 preparazioni magistrali in capsule da 250 mg era pari a 67 euro). Pertanto, nell'impossibilità di fornire il farmaco orfano nel regime di accesso precoce, una deroga alla clausola di esclusiva contenuta nel contratto di fornitura stipulato con PCA avrebbe potuto rappresentare una valida soluzione, peraltro poi proposta dalla medesima impresa chimica, ma alla quale tuttavia *Leadiant* non ha voluto acconsentire (cfr. par. 135 *supra*). Tutto ciò ha senz'altro causato difficoltà per le strutture sanitarie pubbliche coinvolte e conferma l'avvenuta acquisizione da parte di Sigma Tau di una posizione di assoluta preminenza sul mercato domestico.

V.3.3 La stabilità della posizione dominante acquisita in Italia

427. L'argomentazione di Parte circa gli ostacoli al futuro mantenimento della posizione dominante acquisita in Italia con l'ottenimento dell'AIC per la commercializzazione del farmaco orfano nel territorio nazionale risulta evanescente, poiché non individua in maniera precisa quali possono essere le forze concorrenziali potenziali in grado di disciplinare efficacemente il suo potere di mercato.

428. Sul piano della concorrenza potenziale occorre, infatti, ribadire ancora una volta che il mercato italiano (ma anche quello degli altri Stati membri dell'Unione Europea) della produzione e vendita di farmaci a base di CDCA usati per la cura della CTX possiede una dimensione estremamente ridotta, legata alla rarità della patologia in questione (cfr. par. 63 *supra*). Ciò fa sì che il novero di imprese che ragionevolmente può nutrire un effettivo interesse economico a entrare in tale mercato sia, come ha riconosciuto l'impresa medesima, estremamente esiguo⁴⁹⁵.

429. Altresì, occorre considerare che, nell'ambito di questo ristretto novero di soggetti, qualunque impresa che intenda introdurre una nuova terapia farmacologica per il trattamento della CTX, allo stato attuale deve dare prova, anzitutto, che ai sensi dell'art. 3, comma 1, lett. b) del Regolamento CE n. 141/2000, il farmaco candidato orfano abbia "effetti benefici significativi" per le persone colpite da tale patologia, rispetto alle terapie esistenti⁴⁹⁶. Altresì, l'impresa istante deve dimostrare che il farmaco candidato orfano non è "simile" a quello che già è dotato di designazione orfana oppure, se è "simile", che è "clinicamente superiore" rispetto a quest'ultimo, secondo quanto previsto dall'art. 8, parr. 1 e 3, del Regolamento CE n. 141/2000 (cfr. par. 41 *supra*).

430. Il citato plesso normativo integra una importante barriera all'ingresso per i concorrenti potenziali di Leadiant sul mercato. La prova degli "effetti benefici significativi" e/o della "superiorità clinica", infatti, nel caso di specie non è facile, data la presenza sul mercato del farmaco orfano di proprietà di Leadiant, contenente un principio attivo che è attualmente considerato il "*first line treatment*" della CTX. In altre parole, lo sforzo di carattere scientifico, e dunque economico, richiesto all'eventuale impresa futura concorrente dalla regolazione applicabile risulta ben maggiore rispetto a quello che ha dovuto affrontare Leadiant. Se, da un lato, quest'ultima, infatti, è riuscita ad entrare sul mercato pur essendovi già presente il *Kolbam*®, dall'altro lato, tuttavia, l'attività di comparazione svolta da Leadiant per dimostrare l'esistenza di un effetto benefico significativo del CDCA rispetto all'acido colico, finalizzata al mantenimento della designazione orfana, è avvenuta nei confronti di un principio attivo che nella prassi clinica era già da tempo ritenuto inferiore rispetto al CDCA. Altrimenti detto, la dimostrazione di un effetto benefico

⁴⁹⁵ V. doc. 22.7.17 ("*I don't see any new drug arising in the treatment of CTX and I think that it will be very difficult to see somebody investing resources in this sector in the coming years.....it's a too small pathology... it's an orphan who nobody wants to adopt!*").

⁴⁹⁶ E sul punto valga altresì quanto già illustrato ai parr. 383-387 *supra* in relazione al supporto clinico necessario a dare tale prova.

significativo di un farmaco rispetto alle terapie esistenti è senz'altro più agevole quando, come nel caso di specie, la loro inferiorità terapeutica è già nota nella comunità medico-scientifica che ha già sperimentato, con le proprie scelte prescrittive consolidate, la superiorità del candidato farmaco orfano. Molto più arduo risulta, per contro, dimostrare la superiorità terapeutica di un farmaco orfano rispetto a quello che è, in quel momento, considerato in ambito scientifico la terapia *standard* per la malattia.

431. Peraltro, si osserva che l'analisi istruttoria condotta mostra chiaramente che allo stato attuale non esistono, neanche in fase sperimentale, altre terapie per la cura della malattia rara in questione e che le uniche linee di ricerca al momento esistenti – che puntano al futuro sviluppo di una terapia genica - si trovano ad uno stadio embrionale. Gli elementi agli atti consentono, dunque di affermare con ragionevole certezza che non vi sono altre terapie per la CTX che possano essere approvate dalle autorità di regolazione in un futuro prossimo (cfr. par. 71 *supra*).

432. Da tutto ciò segue che il contesto normativo e regolamentare che caratterizza il caso di specie rende del tutto remota la possibilità che altre imprese ottengano una designazione orfana e un'AIC per un medicinale con la medesima indicazione terapeutica per la quale è registrato il *CDCA Leadiant*® ed entrino efficacemente sul mercato in tempi ragionevoli, o comunque prima della scadenza del diritto di privativa di cui gode l'impresa dominante.

V.3.4 Conclusioni sulla posizione dominante di Leadiani in Italia

433. Alla luce di quanto esposto *supra*, si ritiene che a partire dal 2016 Leadiant detenga incontestabilmente una posizione dominante sul mercato nazionale dei farmaci a base di CDCA utilizzati per la cura della CTX.

V.4 L'articolata strategia preparatoria dell'abuso pianificata da Leadiant

434. L'attività istruttoria condotta ha mostrato che Leadiant ha fatto leva su una strategia molto articolata e preordinata nel tempo che le ha consentito successivamente di porre in essere il comportamento abusivo accertato nel presente provvedimento.

435. Al riguardo l'impresa dominante ritiene preliminarmente che i documenti di prova di tale complessa strategia siano inutilizzabili in quanto

antecedenti alla condotta. A supporto di tale tesi essa cita una pronuncia del Tar Lazio del 2021 con la quale i giudici amministrativi hanno statuito l'inutilizzabilità di documenti istruttori “*estern[i] al perimetro temporale di svolgimento della presunta pratica [anticorcorrenziale]*”, cioè “*riferiti a fatti antecedenti al periodo di esplicazione della presunta intesa*”⁴⁹⁷.

436. La pronuncia citata dalla Parte è, tuttavia, inconferente rispetto al caso di specie, dal momento che i documenti ritenuti inutilizzabili in quella sede costituivano nell'ambito del provvedimento una prova della condotta contestata, e specificamente dell'inizio della stessa, e non, come nel caso *de quo*, elementi che hanno preparato e consentito la condotta contestata, la cui considerazione è necessaria a comprendere come l'impresa dominante ha poi potuto realizzarla.

437. Tali elementi consistono *i)* nell'aumento del prezzo dello *Xenbilox*® già prima dell'ottenimento dell'AIC del *CDCA Leadiant*®, come strumento per preparare il mercato al futuro prezzo del farmaco orfano, e *ii)* nella differenziazione artificiale tra lo *Xenbilox*® e il *CDCA Leadiant*® ottenuta attraverso il ritiro del primo medicinale dal mercato all'atto dell'introduzione del secondo e l'attribuzione della titolarità del farmaco orfano ad una società diversa da quella che aveva la titolarità del farmaco *off label*.

V.4.1 L'aumento del prezzo dello Xenbilox® in preparazione al prezzo del farmaco orfano

438. L'attività istruttoria condotta indica che l'obiettivo perseguito dall'impresa fin dal 2007 attraverso il progetto di registrazione del farmaco orfano in Europa era quello di introdurlo sul mercato ad un prezzo particolarmente elevato con il fine di aumentare i propri profitti.

439. Tale scopo è stato perseguito per il tramite di una strategia di aumento graduale del prezzo (“*step price increase*”⁴⁹⁸) dell'unico farmaco a base di CDCA rimasto sul mercato e somministrato *off label* per la cura della CTX, di cui l'impresa era diventata titolare nel 2008, e che in futuro sarebbe stato sostituito dal farmaco orfano *on label* ad un prezzo ancora più alto.

440. In particolare, l'obiettivo di prezzo di lungo termine per il farmaco

⁴⁹⁷ V. Tar Lazio, sent. n. 8239 / 2021

⁴⁹⁸ V. docc. 96.213, 22.7.3 all. “121 06 Report Draft 250307” (“[...] *step price increase should be possible; step price increase could be achieved by 'withdrawal and reintroduction' or simple price increase on current pack (to evaluate best option requires further analysis); precedent in Germany for novelty being recognised of old product in new indication; Clear rationale and KOL support will be needed to facilitate reimbursement of CDC after a step price increase*”), 22.7.3 all. “006060_2 Report”, 96.75, 96.99 e 96.165.

orfano è stato raggiunto attraverso il perseguimento di obiettivi di medio termine consistenti in due distinti aumenti del prezzo del medicinale somministrato *off label*. Un primo aumento del prezzo del *Chenofalk*®, nel frattempo rinominato *Xenbilox*® a partire dal dicembre 2009, è avvenuto nel febbraio 2010, quando l'impresa ha fissato il prezzo *ex factory* per la vendita del medicinale nel mercato tedesco a 660 euro a confezione da 100 capsule da 250 mg, laddove prima la medesima confezione di *Chenofalk*® era venduta in tale mercato al prezzo *ex factory* di 37,75 euro (cfr. par. 97 *supra*).

441. Successivamente, nei primi mesi del 2014, quando si accingeva a dare avvio al progetto CDCA, essa ha ripreso l'idea dell'aumento progressivo del prezzo del farmaco *off label*. Così, dopo varie ipotesi, alla fine l'impresa si è risolta a fissare il prezzo *ex factory* per la vendita dello *Xenbilox*® in Germania a 2.900 euro a confezione a partire dal 1° luglio 2014 (cfr. parr. 120-123).

442. L'applicazione di un “*premium price*” per il farmaco *off label*, concepita tempo addietro e giustificata sulla base dell'indicazione terapeutica rara⁴⁹⁹, ha dunque preparato il mercato – incluso quello domestico a partire dal 2016 quando lo *Xenbilox*® ha fatto ingresso nel mercato italiano – al futuro prezzo con il quale Sigma Tau voleva lanciare il farmaco orfano *on label* in Europa⁵⁰⁰.

443. Alla luce delle numerose evidenze raccolte sul punto (cfr. parr. 92, 98, 99 e 122) le affermazioni di Parte circa la correlazione tra l'aumento del prezzo dello *Xenbilox*® e la drastica riduzione della domanda, risultano destituite di fondamento. Ciò in primo luogo perché la domanda di CDCA si era drasticamente ridotta da molto tempo, ben prima del dell'aumento di prezzo del 2014 e anche di quello del 2009; in particolare, dalla letteratura scientifica emerge che la prevalenza dell'indicazione terapeutica rara del CDCA risale ad almeno 20/25 anni prima, perché il CDCA non veniva utilizzato per il trattamento dei calcoli biliari almeno dall'inizio degli anni '90 (cfr. par. 61 *supra*). La notevole discrasia temporale, in particolare, tra l'aumento di prezzo del 2014 e la ragione commerciale che Leadiant vorrebbe oggi attribuirle, emerge anche dalle stesse affermazioni contenute nella memoria di Parte⁵⁰¹ le

⁴⁹⁹ V. doc. 96.213 (“[...] *step price increase should be possible, based on rationale of: – Ultra orphan status*”).

⁵⁰⁰ V. doc. 96.213 e 22.7.3 all. “121 06 Report Draft 250307” ([...] “*Price should ideally be at level desired post-approval. Desired step price increase can happen pre-or post CTX MA approval*”).

⁵⁰¹ V. il par. 282 a p. 74 dove si legge: “*In questa fase, i ricavi derivanti da Chenofalk erano riconducibili in via sostanzialmente esclusiva a vendite effettuate da Dr. Falk a grossisti tedeschi, i quali a loro volta rivendevano il Chenofalk a farmacie che importavano prodotti a base di CDCA al fine di trattare pazienti affetti da CTX*”. Con la formulazione “*in questa fase*” deve intendersi il periodo antecedente all'acquisto del *Chenofalk* da parte di Sigma Tau, come si desume dal contesto nel quale ricade il periodo citato e dal titolo della sezione nel quale esso è contenuto: “*Il contesto di mercato nel 2006*”.

quali indicano che nel 2006 la domanda di CDCA si era già enormemente ridotta a causa dell'esclusivo utilizzo del principio per la cura della CTX.

444. Ma le argomentazioni di Parte sono soprattutto smentite dai numerosi documenti agli atti che dimostrano il vero intento dell'impresa, ossia che l'aumento del prezzo *ex factory* dello *Xenbilox*® a 2.900 euro a confezione avvenuto nel 2014 non aveva alcuna relazione con la riduzione della domanda di CDCA e aveva, per contro, che fare con il progetto CDCA che Sigma Tau aveva deciso di rilanciare esattamente in quel periodo. Il fatto che l'impresa abbia posto in essere un nuovo aumento del prezzo *ex factory* dello *Xenbilox*® proprio nell'imminenza della richiesta della designazione orfana del CDCA ovvero, dunque, quando si approssimava al raggiungimento di un altro obiettivo di medio-lungo termine importante per il compimento del suo progetto ("*1/ short term goal: price increase (in 2 steps) [...] 2/ medium/long term goal: registration process Goal: to get the ODD in the wider indication as possible*")⁵⁰², e che essa stessa abbia collegato tale aumento di prezzo allo sviluppo dell'indicazione orfana del farmaco ("*In order to be able to maintain and further develop CDCA for this rare disease indication, Sigma Tau has to revise the price in accordance to an orphan indication (CTX)*")⁵⁰³, sono infatti chiari indizi del rapporto di connessione esistente tra il nuovo aumento di prezzo e il compimento delle attività regolatorie incluse nel progetto CDCA che avrebbero consentito il lancio del farmaco orfano. Con l'avvio concreto della seconda fase del progetto di introduzione del farmaco orfano sul mercato, infatti, l'obiettivo di "preparazione" del mercato al futuro prezzo ha di nuovo acquistato attualità e ha richiesto l'implementazione del nuovo aumento di prezzo del farmaco *off label* già prefigurato tempo addietro.

445. Le valutazioni di prezzo rinvenibili nella documentazione ispettiva, inoltre, non possono essere considerate alla stregua di mere valutazioni di *market access*, come sostiene la Parte, dal momento che la valenza preparatoria dell'aumento di prezzo dello *Xenbilox*® del 2014 si evince chiaramente dai documenti già citati, nei quali l'impresa stessa ha espressamente collegato gli aumenti di prezzo con il prezzo del futuro farmaco orfano ("*[...] Impact of current price on future potential price [...] - step price increase should be possible - step price increase could be achieved by 'withdrawal and reintroduction' or simple price increase on current pack*")⁵⁰⁴).

⁵⁰² Cfr. doc. 96.228.

⁵⁰³ V. doc. 96.43 e 96.217.

⁵⁰⁴ V. doc. 22.7.3, all. "121 06 Report draft 250307 (PA again again)".

446. L'esistenza di una relazione di funzionalità tra l'aumento di prezzo del 2014 e il futuro prezzo del farmaco orfano, infine, non può essere revocata in dubbio dal fatto che, come afferma l'impresa, le vendite effettuate al di fuori del mercato tedesco erano gestite da Juers Pharma in totale autonomia e indipendenza (cfr. par. 108 *supra*). Dalla documentazione agli atti emerge chiaramente, infatti, che il coinvolgimento del grossista tedesco nella catena distributiva dello *Xenbilox*® è stato pianificato *ad hoc* dall'impresa affinché nei mercati diversi dalla Germania l'aumento di prezzo, deciso da Sigma Tau, fosse formalmente riferibile a un soggetto terzo. L'interposizione di tale operatore nella catena distributiva ha avuto il solo scopo di evitare all'impresa farmaceutica di dover giustificare e/o negoziare il nuovo aumento di prezzo con i pazienti e con gli ospedali che li avevano in cura. Tale strategia di distribuzione non solo ha consentito all'impresa di superare il vincolo ai profitti derivante dalla regolazione tedesca - dove il prezzo di rimborso era fissato a 660 euro a confezione e doveva quindi essere resa alle assicurazioni sanitarie la differenza rispetto al nuovo prezzo *ex factory* dello *Xenbilox*® fissato a 2.900 euro a confezione -, aumentando il prezzo al livello desiderato nei mercati nazionali dell'Unione Europea (dove non era soggetto a regolamentazione), che all'epoca importavano lo *Xenbilox*® dalla Germania⁵⁰⁵, ma le ha anche consentito di preparare tali mercati al prezzo che sarebbe stato praticato in futuro.

447. Il collegamento tra l'aumento di prezzo posto in essere da Leadiant nel 2014 e la politica di prezzo che l'impresa intendeva praticare per il farmaco orfano, infine, emerge con tutta evidenza da un documento del dicembre 2014, dove si commentava *ex post* quanto già era stato fatto in passato dall'impresa e poteva essere ripetuto in futuro (“*Sigma Tau want to increase the monthly treatment cost of Xenbilox® and have already introduced some price increases*”)⁵⁰⁶.

⁵⁰⁵ V. doc. 96.141 (“[...] *we have developed an idea how we can keep the price in Germany but increase it for foreign markets (by rationing German wholesalers and have Juers as our wholesaler and point of sale for Xenbilox – who would sell the product to (foreign) customers at a higher price. [...] we can increase our profit without being stuck by the price moratorium. [...] increase the price to 860 Euros per unit to ALL customers (incl. German market). Everything that ends up in Germany will be reimbursed with 660 Euros and we have to refund the German sick funds with the price difference of 200 Euros.*

All units that are being sold to foreign markets will not have to be refunded -> 2.511 packs x 200 Euro = ca. 500.000 Euro increase in sales (+ ca. 300 units x 200 Euros = 60.000 Euros) -> all additional sales are profit.

We will only supply the German wholesalers. All other customers will be referred to JUERS who manage the distributors for us”.

⁵⁰⁶ V. doc. 78.71.

V.4.2 *La differenziazione artificiale del farmaco orfano dallo Xenbilox®*

448. L'istruttoria condotta indica anche che Sigma Tau ha perseguito il suo obiettivo ponendo in essere una strategia di differenziazione artificiale del CDCA Leadiant® dal farmaco *off-label* (“*brand differentiation*”⁵⁰⁷), le cui basi sono state poste inizialmente in Germania tra il 2014 e il 2017 e i cui effetti si sono poi riverberati negli altri Paesi europei, inclusa l'Italia. Tale strategia, che ha incluso il ritiro dello Xenbilox® dal mercato e l'attribuzione della titolarità del CDCA Leadiant® ad una società diversa da quella che era titolare dell'AIC del farmaco *off label*, aveva lo scopo di evitare le difficoltà che sarebbero inevitabilmente insorte laddove le autorità di regolazione avessero chiesto, come poi è avvenuto, di giustificare il prezzo elevato che Sigma Tau intendeva richiedere per il farmaco orfano a fronte del fatto che il progetto portato avanti dall'impresa dominante consisteva nel riutilizzo di un vecchio farmaco, lo Xenbilox®, per una nuova indicazione terapeutica (c.d. “*repurposing*”) che veniva già trattata con il vecchio farmaco *off label*⁵⁰⁸.

449. Il fatto che tale strategia abbia riguardato in prima battuta la Germania non la rende inconferente rispetto all'oggetto del presente provvedimento, come afferma la Parte, che qualifica tali vicende come attinenti ad un diverso mercato geografico e suggestive dell'asserita violazione di una normativa nazionale diversa da quella italiana, in relazione alle quali l'Autorità non avrebbe alcuna competenza. Invero, le evidenze ispettive smentiscono in radice tali affermazioni, nella misura in cui dimostrano chiaramente che il successo della prefigurata strategia commerciale in Germania avrebbe avuto dei riflessi positivi anche sui prezzi degli altri Stati Membri (“*getting an increase in the German price is necessary (or removing this product as a price benchmark) if a higher level of price is the ambition for Chenorm across Europe [...]*”)⁵⁰⁹. In altre parole, l'istruttoria ha dimostrato che era particolarmente importante per Sigma Tau ottenere un prezzo alto in Germania, mercato nazionale d'elezione dal quale l'impresa dominante operava in tutta Europa, poiché questo avrebbe rappresentato un punto di riferimento anche per le negoziazioni del prezzo in altri Stati Membri, inclusa l'Italia.

450. Le argomentazioni di Leadiant, in particolare, circa la razionalità

⁵⁰⁷ V. doc. 78.57.

⁵⁰⁸ V. doc. 78.225 (“*Stakeholder perception of transition from Xenbilox to CDCA Leadiant. [...] Payers might take CDCA Leadiant as an example of repurposing not being acceptable, even under ODD*”).

⁵⁰⁹ V. doc. 22.7.3, all. “006060_2 Report”.

economica del ritiro dello *Xenbilox*®, rispondente a considerazioni di natura commerciale circa il costo del mantenimento sul mercato di un farmaco la cui indicazione terapeutica era oramai obsoleta, appaiono ampiamente contraddette dalla documentazione acquisita agli atti.

451. La stessa Sigma Tau aveva incluso tra i fattori di rischio, di carattere concorrenziale, che avrebbero potuto ostacolare la politica di prezzo che essa aveva deciso di applicare per il farmaco orfano, lo *Xenbilox*® (cfr. par. 123 *supra*).

452. Lo *Xenbilox*® rappresentava una minaccia *in primis* in Germania, dal momento che la moratoria dei prezzi dei farmaci esistente nell'ordinamento tedesco fino al 2022 per i prodotti commercializzati a partire dal 2010, applicandosi anche al farmaco orfano, in quanto contenente un principio attivo già commercializzato nel mercato tedesco, avrebbe generato uno sconto obbligatorio automatico pari alla differenza tra il prezzo del *CDCA Leadiant*® e quello di rimborso dello *Xenbilox*® da corrispondere alle assicurazioni sanitarie tedesche (cfr. par. 159 *supra*). Ciò avrebbe impedito la pianificata politica di prezzo ideata per il lancio del farmaco orfano.

453. Al fine di superare l'ostacolo regolatorio posto agli obiettivi di prezzo di Sigma Tau era necessario che il *CDCA Leadiant*® fosse percepito come un prodotto nuovo e diverso rispetto allo *Xenbilox*®. Tale obiettivo è stato perseguito e raggiunto anzitutto con il ritiro dello *Xenbilox*®, iniziato nell'ottobre 2016 (con la cessazione formale delle vendite da parte di Sigma Tau e la prosecuzione delle stesse fino ad esaurimento scorte da parte di Juers Pharma) e concluso tra aprile e maggio 2017. Una volta terminata la procedura di ritiro del farmaco *off label* dal mercato tedesco, a maggio 2017 Sigma Tau ha richiesto la cancellazione dello *Xenbilox*® dal listino ufficiale, esattamente in contemporanea con la richiesta di registrazione del *CDCA Leadiant*® nel medesimo listino. Ciò ha fatto in modo che i due prodotti non siano mai stati contemporaneamente sul mercato ("*Xenbilox and the new CDCA Leadiant will not co-exist in the market*"⁵¹⁰) (cfr. parr. 166 e 168 *supra*).

454. Il legame tra il ritiro dello *Xenbilox*® dal mercato e l'obiettivo di profitto di Leadiant emerge, inoltre, con tutta la propria evidenza in particolare da un documento, più volte richiamato, del settembre 2014, dove è l'impresa stessa a identificare il ritiro dello *Xenbilox*® dal mercato come strumento necessario per aumentare il prezzo del farmaco da somministrare per la

⁵¹⁰ V. docc. 78.262 e 78.249.

CTX⁵¹¹.

455. L'altro elemento sul quale Sigma Tau ha costruito la differenziazione tra lo *Xenbilox*® e il *CDCA Leadiant*®, è consistito nella costituzione di una nuova società di diritto tedesco titolare dell'AIC del farmaco orfano. Ciò in quanto Sigma Tau si era resa conto che, ancorché necessario, il ritiro dello *Xenbilox*® dal mercato non sarebbe stato sufficiente per escludere l'ancoraggio del prezzo di rimborso del farmaco orfano a quello del medicinale *off label*, perché in base all'ordinamento tedesco il *CDCA Leadiant*®, pur avendo una nuova indicazione terapeutica, contiene una molecola che era già esistita sul mercato, a prescindere dal fatto che questa fosse ancora commercializzata o meno (cfr. par. 164 *supra*). Essa ha perciò costituito una società di diritto tedesco formalmente diversa da quella precedentemente titolare dello *Xenbilox*®, alla quale ha attribuito la titolarità del farmaco orfano.

456. Le argomentazioni di Parte secondo le quali tale decisione non avrebbe in alcun modo impedito alle assicurazioni tedesche di fare riferimento al prezzo di rimborso dello *Xenbilox*® nella negoziazione del prezzo di rimborso del farmaco orfano, ma al massimo non avrebbe consentito loro di ottenere lo sconto automatico obbligatorio pari alla differenza tra il prezzo del *CDCA Leadiant*® e quello di rimborso dello *Xenbilox*®, non colgono nel segno.

457. Infatti, in disparte il fatto che sul piano sostanziale i due effetti della costituzione della nuova società di diritto tedesco ai quali fa riferimento Leadiant sono identici (prendere il prezzo dello *Xenbilox*® come riferimento nella negoziazione del prezzo di rimborso del *CDCA Leadiant*®, invero, serviva proprio ad ottenere lo sconto al quale si riferisce la Parte), si osserva in ogni caso che tali affermazioni sono smentite dalle parole della medesima impresa dominante contenute nella documentazione ispettiva, la quale dà conto in maniera precisa del fatto che il progetto di costituzione della nuova società titolare dell'AIC del farmaco orfano, Leadiant GmbH, è stato delineato agli inizi del 2016 e portato avanti fino al lancio del farmaco orfano con il precipuo ed esclusivo fine di non consentire alle assicurazioni sanitarie tedesche di fare riferimento al prezzo dello *Xenbilox*® all'atto della definizione del prezzo di rimborso del farmaco orfano (“[...] *we will need a*

⁵¹¹ V. doc. 22.7.17 (“[...] *In some countries a further price increase may only be possible with combination of current licence withdrawal, approval in CTX and rebranding*”). Essendo già avvenuto anche l'aumento di prezzo *ex factory* dello *Xenbilox*® a 2.900 euro a confezione, l'“*ulteriore aumento di prezzo*” pianificato dall'impresa fa necessariamente riferimento al prezzo al quale il farmaco orfano sarebbe stato lanciato sul mercato, dopo la registrazione della nuova indicazione terapeutica.

*newco in Germany because neither ST GmbH nor STRDL can be MA holders and/or distributors of the new CDCA without an immediate reference to the old Xenbilox price. A name change is not enough. This must be a new pharmaceutical entrepreneur (new numbers, register, etc)”*⁵¹²) e di ottenere il prezzo desiderato per il futuro farmaco orfano (cfr. parr. 171-174 *supra*).

458. La costituzione della nuova società tedesca si inseriva altresì in una più ampia strategia attuata a livello europeo volta ad escludere che sotto il profilo societario fosse possibile stabilire dei collegamenti tra la titolarità dello *Xenbilox*® e quella del *CDCA Leadiant*®, in modo che questi apparissero come due *asset* completamente distinti⁵¹³. Già a partire dalla metà del 2015 la titolarità dello *Xenbilox*® è stata formalmente affidata alla filiale britannica del gruppo, mentre quella del farmaco orfano, in via di costruzione, era formalmente gestita dalla filiale tedesca. La costituzione di una nuova filiale tedesca con un nuovo nome della ditta diverso da quello del precedente distributore dello *Xenbilox*® sul mercato tedesco e dal titolare di tal farmaco *offlabel*, ha avuto, dunque, il solo fine di separare ulteriormente i due *business* sotto un profilo formale.

459. Questa strategia ha consentito all’impresa dominante di sostenere dinanzi alle autorità competenti che *Leadiant GmbH* non avesse connessioni con *Sigma Tau Arzneimittel GmbH* e che il farmaco orfano non fosse legato in alcun modo con lo *Xenbilox*® (cfr. par. 176 *supra*).

460. Tutto ciò ha completato l’opera di differenziazione dei due prodotti e ha consentito all’impresa dominante di presentare *in primis* al mercato tedesco un farmaco che, quantomeno sul piano formale, era diverso rispetto a quello che era stato fino ad allora presente sul mercato, e di superare definitivamente il vincolo posto dalla moratoria dei prezzi agli obiettivi di profitto perseguiti dall’impresa dominante.

461. In altre parole, grazie a questa composita strategia *Leadiant* ha creato una distinzione di carattere formale tra lo *Xenbilox*® e il *CDCA Leadiant*®,

⁵¹² V. doc. 96.79.

⁵¹³ Indicativi in tal senso appaiono i numerosi trasferimenti della titolarità dei diritti amministrativi insistenti sullo *Xenbilox*® e sul farmaco orfano avvenuti nel corso del tempo tra le società del gruppo. Dall’ottobre 2008 *Sigma Tau Arzneimittel GmbH* era, infatti, titolare dell’AIC relativo allo *Xenbilox*® in Germania (cfr. par. 97 *supra*). Nell’agosto 2015 tale titolo amministrativo è stato trasferito da *Sigma Tau Arzneimittel GmbH* a *Sigma Tau Rare Disease Ltd.*, poi divenuta *Leadiant Biosciences Ltd* nel dicembre 2016 (cfr. par. 141 *supra*). La richiesta della designazione orfana preliminare del CDCA è stata presentata da *Sigma Tau Rare Disease Ltd.* il 28 agosto 2014 e ottenuta dalla medesima società il 16 dicembre 2014. Tale titolo amministrativo è stato trasferito il 7 maggio 2015 a *Sigma Tau Arzneimittel GmbH* (cfr. parr. 117-118). La richiesta dell’AIC sul farmaco orfano è stata presentata da *Sigma Tau Arzneimittel GmbH* il 29 ottobre 2015 e ottenuta dalla stessa il 10 aprile 2017. Il titolo è stato poi trasferito a *Leadiant GmbH* il 31 maggio 2017 (cfr. parr. 141 e 156 *supra*).

che è stata appositamente costruita per differenziare artificialmente i due prodotti anche sul piano sostanziale.

462. Diversi documenti agli atti indicano che tale differenziazione ha sortito gli effetti perseguiti: la tesi dell'associazione delle assicurazioni sanitarie tedesche circa l'identità tra le due molecole è stata, infatti, contestata da Leadiant, con successo. Di conseguenza l'associazione non ha potuto fare riferimento al prezzo di rimborso dello *Xenbilox*® per ottenere lo sconto automatico obbligatorio sul prezzo del *CDCA Leadiant*® (cfr. par. 177 *supra*).

463. Tale strategia, partita dalla Germania, è stata estesa poi agli altri Stati membri interessati all'acquisto del farmaco orfano, tra i quali l'Italia. Più in particolare, la diversità formale e sostanziale tra lo *Xenbilox*® e il *CDCA Leadiant*® è stata riproposta all'AIFA quando l'Agenzia ha chiesto spiegazioni circa la differenza di prezzo tra il farmaco orfano e lo *Xenbilox*®, per ottenere in tal modo il prezzo elevato che l'impresa dominante si era prefissata (cfr. sez. V.5.1.iii *infra*).

V.5 *Il comportamento abusivo di Leadiant*

V.5.1 Le leve negoziali adottate nella procedura per la definizione del prezzo di rimborso del CDCA Leadiant®

464. Le evidenze acquisite agli atti indicano che nel corso della procedura di negoziazione del prezzo di rimborso del farmaco orfano Leadiant ha intenzionalmente tenuto un atteggiamento dilatorio e ostruzionistico nei confronti dell'AIFA: invero, per un anno e mezzo, nonostante le ripetute richieste dell'Agenzia, l'impresa dominante non ha fornito alcuna informazione e documentazione sugli investimenti in ricerca e sviluppo che potesse adeguatamente supportare la propria iniziale proposta di prezzo e/o quelle successive, e così giustificare la differenza di prezzo tra il *CDCA Leadiant*® e lo *Xenbilox*®, e ha strategicamente dilatato i tempi della procedura di negoziazione con la presentazione tardiva di offerte economiche correttive di quella iniziale.

i) Il ritardo nella fornitura dei dati di costo

465. In relazione ai dati di costo sostenuti per realizzare il progetto di registrazione del farmaco orfano, si osserva che fin dall'inizio della negoziazione del prezzo del farmaco orfano, e in particolare ad esito della

seduta del CPR del 19 marzo 2018, l'AIFA ha formalmente chiesto all'impresa dominante di giustificare la propria richiesta iniziale di 15.506,93 euro a confezione fornendo le opportune informazioni dettagliate sui costi sostenuti per il progetto di registrazione del farmaco orfano, con particolare riguardo agli investimenti in ricerca e sviluppo (cfr. par. 194 *supra*). Tale richiesta è stata peraltro ribadita una seconda volta nell'incontro del luglio 2019 e una terza volta, di nuovo per iscritto, nel settembre 2019 (cfr. parr. 207-208 *supra*). Essa originava dalla constatazione che tale prezzo fosse troppo elevato e ingiustificato rispetto al presumibile sforzo finanziario sostenuto e alle attività svolte ai fini dell'introduzione del farmaco sul mercato, dato che per l'Agenzia *“la procedura autorizzativa si è basata esclusivamente su studi retrospettivi e dati di letteratura”*⁵¹⁴.

466. Tali informazioni sono state trasmesse, peraltro solo in forma aggregata e senza il supporto di apposita documentazione, con grande ritardo, soltanto il 26 novembre 2019 (cfr. parr. 208-209 *supra*), ovvero più di un anno e mezzo dopo la prima richiesta formale inoltrata dall'Agenzia, così ostacolando l'attività di valutazione dell'AIFA.

467. Le argomentazioni di Parte, la quale obietta sotto molteplici aspetti questa ricostruzione poiché sostiene che l'AIFA non fosse legittimata dalla Delibera CIPE n. 3/2001 a chiedere all'impresa dominante informazioni circa gli investimenti effettuati per lo sviluppo del farmaco orfano ma dovesse unicamente guardare al valore terapeutico del farmaco sulla base del criterio del costo-efficacia, appaiono, tuttavia, basarsi su una lettura parziale e riduttiva della regolazione applicabile. *In primis* si osserva che la Delibera CIPE n. 3/2001 assume, sì, come criterio principale all'art. 3.1 quello del costo-efficacia⁵¹⁵, ma non esclude che l'Agenzia chieda all'impresa istante informazioni sugli investimenti effettuati per lo sviluppo di un dato farmaco. Al contrario, l'art. 6 stabilisce che le parti, quindi anche l'impresa dominante, *“ai fini della definizione del prezzo, [debbono] corredare le proprie proposte con adeguate valutazioni economiche del prodotto e del contesto industriale (con riferimento agli investimenti in produzione, ricerca e sviluppo e alle*

⁵¹⁴ V. doc. 78.77 e 78.79, all.

⁵¹⁵ V. l'art. 3.1 della Delibera CIPE n. 3/2001 che recita: *“3. Criteri per la richiesta di contrattazione. L'Azienda dovrà supportare la propria richiesta di prezzo con una documentazione dalla quale si evinca:*

3.1. Un rapporto costo-efficacia favorevole in una delle seguenti situazioni:

3.1.1 il nuovo medicinale si dimostra utile per la prevenzione o il trattamento di patologie o di sintomi rilevanti nei confronti dei quali non esiste alcuna terapia efficace;

3.1.2 il nuovo medicinale si dimostra utile per la prevenzione o il trattamento di patologie o di sintomi rilevanti nei confronti dei quali i medicinali già disponibili forniscono una risposta inadeguata;

3.1.3 il nuovo medicinale ha un rapporto rischio/beneficio più favorevole rispetto a medicinali già disponibili in Prontuario per la stessa indicazione”.

esportazioni), di mercato e di concorrenza nel quale il medesimo prodotto si colloca”. Inoltre, l’art. 3.3.5 la Delibera CIPE n. 3/2001 stabilisce chiaramente che “In ogni caso dovranno essere forniti altri elementi relativi [...] ad ogni altra informazione che possa risultare utile alle parti”. Questa clausola di chiusura, chiarendo che gli “altri elementi che possano risultare utili” devono essere forniti “in ogni caso”, conferisce il potere all’AIFA di richiedere sempre all’impresa istante ogni informazione che essa ritenga utile per la propria valutazione.

468. Peraltro, circa l’utilità per l’AIFA delle informazioni relative agli investimenti in ricerca e sviluppo effettuati per sviluppo del farmaco orfano, si osserva che queste erano di particolare importanza nel caso di specie. Occorre infatti considerare che in relazione al *CDCA Leadiant*® non era possibile applicare il criterio del costo-efficacia nei termini richiesti dall’art. 48 del d. lgs. n. 326/2003 ovvero “*assumendo come termini di confronto il prezzo di riferimento per la relativa categoria terapeutica omogenea e il costo giornaliero comparativo nell’ambito di farmaci con le stesse indicazioni terapeutiche*”, perché, come ha osservato l’AIFA in corso di istruttoria, tale comparatore – un farmaco *on label* con la medesima indicazione terapeutica – non esisteva. Da qui l’importanza di avere un punto di riferimento per la contrattazione che, nel caso di specie, poteva essere dato solamente dal livello di investimento in ricerca e sviluppo sostenuto dall’impresa dominante per la registrazione dell’indicazione terapeutica orfana, e spiega perché l’Agenzia abbia richiesto di conoscere questo elemento pivotale per ben tre volte.

469. Sotto questo profilo, il ritardo nella trasmissione delle informazioni relative al costo di produzione del *CDCA Leadiant*®, dunque, ha senz’altro negativamente inciso sulla capacità dell’Agenzia di valutare adeguatamente il valore del farmaco e sull’attività svolta dall’impresa dominante ai fini della registrazione. A nulla vale, pertanto, affermare, come fa *Leadiant*, di aver tempestivamente fornito le informazioni sui costi complessivamente sostenuti in Italia negli ultimi tre anni e poi di essersi adoperata per quantificare i dati espressamente richiesti dall’AIFA rivolgendosi ad una società di consulenza, la cui determinazione ha richiesto del tempo. Tali affermazioni sono, infatti, smentite dai documenti agli atti che dimostrano chiaramente che l’impresa dominante era consapevole della differenza tra il dato fornito e quello richiesto dall’Agenzia e che essa aveva internamente proceduto ben un anno prima della richiesta ad una quantificazione dei costi fino ad allora sostenuti specificamente per lo sviluppo del farmaco orfano (laddove, invece, l’attività di quantificazione richiesta ai consulenti di *Copenhagen Economics* è stata

commissionata successivamente nel contesto del procedimento istruttorio dell'ACM olandese).

470. Già nel marzo 2017, infatti, l'impresa dominante, sapeva che i costi relativi al progetto CDCA che potevano essere qualificati come ricerca e sviluppo in Italia ammontavano a [100.000-200.000] euro (escludendo il costo dello studio retrospettivo commissionato all'Università di Siena di [100.000-200.000] euro) (cfr. par. 186 *supra*). L'impresa dominante era, inoltre, a conoscenza già da maggio 2017 dell'ammontare di tutti i costi fino ad allora (2007-2017) sostenuti per il progetto di registrazione del farmaco orfano a livello globale, pari a circa [10-20] milioni di euro (cfr. par. 188 *supra*). Altresì, Leadiant aveva una dettagliata contezza della composizione di tali costi, della loro natura e del peso che ciascuno di questi avevano rivestito nell'ambito dell'investimento complessivamente effettuato⁵¹⁶.

471. Pur avendoli nella propria disponibilità, l'impresa dominante non ha fornito questi dati né quando l'AIFA, a marzo 2018, ha formalmente chiesto per la prima volta una giustificazione “*cost-based*” della proposta di prezzo né dopo di allora. Né la mera illustrazione da parte di Leadiant delle voci di costo che hanno composto l'investimento finanziario sostenuto per mantenere sul mercato il farmaco orfano, avvenuta nel giugno 2018 in occasione di un incontro con l'AIFA, può, invero, essere adottata come elemento che dimostra che l'impresa dominante abbia in quel momento risposto alle richieste dell'Agenzia, dato che, come sottolineato dall'AIFA medesima, Leadiant non ha presentato in quella sede alcuna documentazione che le comprovasse (cfr. par. 202 *supra*).

472. Le ragioni di tale reticenza si rinvergono nelle evidenze ispettive già illustrate che indicano che i costi connessi al progetto di registrazione del farmaco fino ad allora sostenuti, specie quelli che potevano essere considerati alla stregua di investimenti in ricerca e sviluppo (pari al più a [200.000-300.000] euro, per l'appunto) nell'ambito degli investimenti complessivamente effettuati in Italia nel triennio 2014-2016 ([2-3] milioni di euro) (cfr. parr. 186-187 *supra*), erano, invero, di modesta entità e non avrebbero mai potuto giustificare la richiesta di prezzo avanzata all'AIFA.

473. Neanche il livello di investimenti di circa [10-20] milioni di euro emerso ad esito dell'attività di quantificazione di tutti i costi fino ad allora sostenuti per il progetto di registrazione del farmaco orfano a livello globale – peraltro svolta proprio in ragione della consapevolezza che sarebbe stato

⁵¹⁶ V. in particolare il doc. 22.7.5.

difficile per Leadiant giustificare il prezzo che essa intendeva chiedere per il farmaco orfano⁵¹⁷ - è stato evidentemente ritenuto dall'impresa dominante sufficiente per giustificare la richiesta di prezzo. Ciò emerge dai documenti acquisiti agli atti che mostrano in maniera molto chiara come nel luglio 2018, quattro mesi dopo la prima richiesta dell'AIFA, dopo aver appurato quale fosse l'ammontare dei costi richiesti, Leadiant abbia deciso che fosse meglio non continuare gli approfondimenti interni che aveva svolto l'anno precedente sui costi del progetto di registrazione del farmaco orfano⁵¹⁸.

474. Dopo la terza richiesta da parte del CPR dell'AIFA nell'incontro del luglio 2019 Leadiant si è finalmente risolta a comunicare i dati richiesti dall'AIFA nel novembre 2019, dopo che il dato relativo all'ammontare complessivo dei costi sostenuti a livello globale è stato aggiornato dai consulenti di *Copenhagen Economics* a [100-200] milioni di euro nell'arco temporale 2014-2023 (cfr. par. 209 *supra*).

475. Tuttavia, neanche in questa occasione l'impresa dominante ha fornito informazioni “*dettagliate*” né adeguatamente “*documentate*”, come richiesto dall'AIFA, ma si è limitata a dare dati aggregati, sprovvisti di una documentazione d'appoggio, che si sono per tale motivo rivelati di scarsa utilità per l'Agenzia (cfr. par. 212 *supra*). Leadiant ha perciò solo formalmente adempiuto alla richiesta dell'AIFA ma in sostanza essa non ha consentito all'Agenzia di poter effettivamente valutare le informazioni fornite.

476. D'altronde, l'impresa dominante, nei mesi successivi, non si è preoccupata di fornire all'Agenzia il valore aggiornato dell'ammontare complessivo dei costi sostenuti a livello globale, che risultava di gran lunga inferiore rispetto a quello comunicato, [70-80] milioni di euro in luogo degli iniziali [100-200] milioni di euro (cfr. par. 210 *supra*).

477. Da tutto ciò segue che, la Parte essa ha sfruttato intenzionalmente un'ovvia asimmetria informativa e ha assunto un comportamento tutt'altro che collaborativo e ispirato a buona fede.

ii) *L'allungamento dei tempi della procedura di negoziazione*

478. Le evidenze acquisite agli atti indicano che Leadiant ha ulteriormente sfruttato la debolezza negoziale dell'AIFA - già insita nel fatto che la negoziazione aveva ad oggetto il prezzo di un farmaco orfano salva-vita -,

⁵¹⁷ V. doc. 78.438.

⁵¹⁸ V. doc. 78.150 (“*Pierre in fact pulled the number together for me a while ago and after seeing it I thought it best not to take it any further*”).

lasciando che il tempo scorresse senza che la negoziazione progredisse in alcun senso.

479. Sul punto non convincono le argomentazioni di Parte che si fondano sulla comparazione tra la durata della negoziazione del prezzo del *CDCA Leadiant*[®] (pari a 18 mesi) con la media del tempo che un farmaco impiega ad ottenere la rimborsabilità da parte dell'AIFA dal momento della sua approvazione da parte dell'EMA (pari a 24 mesi). Al riguardo si osserva, prima di tutto, che non è nota né la tipologia di farmaci né il contesto scientifico e di mercato di riferimento che hanno caratterizzato tali negoziazioni, né la loro eventuale assimilabilità al caso di specie. La constatazione della loro maggiore o minore durata rispetto alla procedura di negoziazione *de qua* non consente perciò di giungere ad alcuna conclusione significativa al riguardo. In secondo luogo, ciò che conta non è solo ed esclusivamente la durata in sé della procedura di negoziazione quanto piuttosto le modalità con le quali essa è stata condotta dalle parti e, in particolare, per ciò che concerne il presente provvedimento, dall'impresa dominante.

480. Al riguardo le evidenze acquisite nel corso di istruttoria mostrano che le parti si sono incontrate tre volte, a giugno 2018, a luglio e a dicembre 2019, e tra marzo 2018 e novembre 2019 hanno avuto un consistente scambio di corrispondenza che ha avuto ad oggetto diverse proposte e controproposte economiche (cfr. parr. 194-209 *supra*).

481. Ciò che emerge *ictu oculi* è la significativa distanza temporale – ben tredici mesi – tra il primo e il secondo incontro tra le parti. Dopo che nel primo incontro il CPR ha ribadito la propria insoddisfazione circa le due prime proposte di accordo prezzo-volume presentate da Leadiant (correttive della proposta di prezzo iniziale) e che la procedura è stata conseguentemente sospesa, l'impresa dominante si è risolta a presentare una terza offerta correttiva solo nel marzo 2019 (effettivamente dettagliata solo nell'aprile 2019), ovvero con sette mesi di ritardo (quasi otto se si considera quando è giunta la proposta dettagliata) rispetto al termine di 15 giorni stabilito dall'AIFA per l'invio della stessa, e dopo ben due solleciti dell'Agenzia (a novembre 2018 e a febbraio 2019) (cfr. parr. 201-207 *supra*). Ciò costituisce un primo elemento che già di per sé consente di affermare che la procedura di negoziazione del farmaco orfano ha subito un allungamento in conseguenza dell'atteggiamento negoziale adottato da Leadiant.

482. A riprova basti considerare che dalla seconda riunione tra le parti (luglio 2019) sono trascorsi ancora altri mesi, in ispecie cinque, prima che

Leadiant, peraltro dopo un ulteriore sollecito a settembre 2019, decidesse di presentare all'AIFA una quinta proposta correttiva che ha poi condotto all'accordo del dicembre 2019 (cfr. parr. 207-208 *supra*).

483. Quanto all'argomentazione di Parte secondo la quale la lunghezza della procedura di negoziazione *de qua* sia stata causata piuttosto dalla particolare complessità del contesto di riferimento, data in particolare dalle incertezze circa il numero effettivo di pazienti affetti dalla CTX, si osserva che i documenti agli atti mostrano che la contrapposizione tra le parti in relazione a questo elemento si è verificata solo in occasione del primo incontro, nel marzo 2018. A partire dall'aprile 2018, la questione del numero dei pazienti, peraltro definito in maniera più vicina alle iniziali stime dell'impresa nell'accordo del dicembre 2019 (cfr. par. 213 *supra*), non è stato più oggetto di discussione e la contrattazione si è largamente ridiretta su un altro piano, ovvero sull'impatto economico che un eventuale prezzo inferiore a quello inizialmente richiesto avrebbe avuto sul *budget* del SSN e, dunque, sugli obiettivi di fatturato dell'impresa dominante (*"We should set the turnover that we want to secure and move from there"*⁵¹⁹). Le successive proposte sono state presentate all'AIFA avendo in mente esclusivamente questo fine e non, come sostiene la Parte, sulla base di dati epidemiologici⁵²⁰, della peculiarità del farmaco e della sua efficacia nel trattare la malattia.

484. In sintesi, dunque, tenuto conto *i*) delle lunghe tempistiche con le quali Leadiant ha presentato le proprie offerte economiche, *ii*) della non curanza mostrata in relazione ai termini di risposta stabiliti dall'Agenzia, e, infine *iii*) del fatto che l'Agenzia abbia inviato tre solleciti nell'arco di quasi un anno, al fine di ottenere tali offerte (novembre 2018-settembre 2019), appare ragionevole ritenere che l'impresa dominante abbia causato l'allungamento dei tempi della procedura di negoziazione del prezzo del farmaco orfano con il solo scopo di massimizzare il proprio profitto.

485. Ciò non rappresentava un problema per Leadiant, dal momento che essa era già sul mercato col proprio prodotto, fattore che ha contribuito a

⁵¹⁹ V. doc. 78.113.

⁵²⁰ Una serie di documenti acquisiti agli atti indica che l'impresa medesima nutrivale delle incertezze rispetto alla effettiva diffusione della patologia nel territorio nazionale, ancorché fosse consapevole del fatto che l'Italia fosse uno dei Paesi con più elevata prevalenza. Tale circostanza veniva percepita come una criticità rispetto alla necessità di motivare la richiesta di un prezzo elevato per il farmaco orfano, maggiormente giustificabile in altri Paesi che presentano una più bassa diffusione della patologia (v. docc. 78.113, 78.170 e 78.441 ([...] *Given that in some countries we have a very large number of pts and a negligible OEPX it seems that we must do this on a EU basis with an ability to then drill down to a country specific level if needed. By example – in the UK and Germany we could quite easily justify a high price based on pts numbers, OPEX requirement and subsequent product profit contribution, in Italy, Spain, Netherlands however we will have to adopt a different approach given pts numbers are so high and OPEX requirement is so low [...]*).

rendere la domanda *captive*, e lo era alle condizioni commerciali estremamente favorevoli concesse dalla disciplina della classe Cnn. Viceversa, tali lungaggini hanno fatto temere all’Agenzia che la negoziazione si concludesse con un mancato accordo e con l’inserimento definitivo del *CDCA Leadiant*® nella classe C (cfr. par. 216 *supra*). Tale esito è stato visto dall’AIFA come estremamente negativo, dal momento che un farmaco per il quale non vi sono alternative terapeutiche, e che quindi è essenziale, come nel caso di specie, non dovrebbe esser incluso in tale classe.

486. E infatti l’AIFA ha dichiarato nel corso dell’istruttoria di aver ritenuto opportuno scongiurare lo scenario di classificazione del *CDCA Leadiant*® nella classe C, rinunciando ad ottenere lo sconto dell’80% sul prezzo inizialmente richiesto e accettando un prezzo molto superiore (cfr. par. 215-216 *supra*). Tale esito negoziale appare molto lontano dal discostamento massimo che l’AIFA, considerato il valore aggiunto del *CDCA Leadiant*® rispetto allo *Xenbilox*®, e in assenza dei richiamati elementi di contesto ad essa sfavorevoli nell’ambito della negoziazione, avrebbe accettato rispetto alla propria posizione negoziale di partenza. Secondo quanto dichiarato dall’AIFA, infatti, tale discostamento massimo avrebbe condotto al più ad accettare un prezzo superiore del 10% di quello al quale lo *Xenbilox*® era stato commercializzato sul mercato italiano tra il 2016 e la metà del 2017 (cfr. par. 217 *supra*).

487. Quanto alle affermazioni di Parte secondo le quali la negoziazione del prezzo del *CDCA Leadiant*® si sarebbe conclusa con un esito maggiormente favorevole per l’AIFA che non per l’impresa, preme sottolineare che l’accordo del dicembre 2019 è stato raggiunto dopo l’avvio del procedimento istruttorio da parte dell’Autorità nell’ottobre 2019. Il che consente di presumere ragionevolmente che in assenza dell’avvio del procedimento istruttorio, a causa delle richiamate condizioni negoziali sfavorevoli, l’AIFA non sarebbe riuscita a ottenere neanche l’attuale prezzo *ex factory* di [5.000-7.000] euro a confezione, ma probabilmente avrebbe dovuto accettare un prezzo ancora più alto. Tale conclusione non è, come ritiene la Parte, una mera assunzione infondata, ma è basata su precisi documenti istruttori, che indicano che Leadiant, nel giugno 2018, pochi giorni prima della riunione con l’AIFA, prefigurava di ottenere un prezzo di compromesso che, nella peggiore delle ipotesi (che peraltro aveva espressamente deciso di riservarsi per i successivi *round* di negoziazione), era pari a circa 9.000 euro (cfr. par. 200 *supra*).

488. Per le medesime ragioni non si ritiene condivisibile l’affermazione di Parte secondo la quale la circostanza che l’AIFA abbia espresso soddisfazione

sulla conclusione della procedura di negoziazione del prezzo del CDCA *Leadiant*® dimostrerebbe la correttezza del proprio comportamento in sede negoziale, nonché la legittimità del prezzo negoziato. Sul punto si osserva che la dichiarazione dell’Agenzia sul fatto che l’accordo di prezzo fosse “*sufficientemente soddisfacente*”, in considerazione delle posizioni negoziali di partenza e del difficile contesto sopra descritto, non fa che confermare che, in circostanze ad essa più favorevoli, l’esito negoziale sarebbe stato certamente diverso. I termini economici e commerciali dell’accordo di prezzo raggiunto rappresentano, in altre parole, il migliore tra i risultati subottimali raggiungibile nelle descritte condizioni.

489. In conclusione, dunque, *Leadiant* ha fatto leva su un contesto negoziale già in partenza sfavorevole per l’AIFA, esacerbandolo attraverso una strategia dilatoria che non ha consentito all’Agenzia di condurre una contrattazione del prezzo del farmaco orfano serena e basata su elementi oggettivi di valutazione.

iii) L’impatto della differenziazione artificiale tra lo Xenbilox® e il CDCA Leadiant® sulla negoziazione con l’AIFA

490. Un terzo fattore che ha influenzato negativamente la procedura di negoziazione del prezzo del CDCA *Leadiant*® risiede nella serie di iniziative e precauzioni adottate dall’impresa dominante per escludere ogni tipo di legame tra lo *Xenbilox*® e il medicinale orfano, e così evitare di dover giustificare la differenza tra il prezzo di quest’ultimo medicinale e quello richiesto per il primo, pur essendo identici sotto il profilo chimico e farmacologico ed entrambi utilizzati per la medesima indicazione terapeutica.

491. In quest’ottica vanno lette le evidenze acquisite nel corso dell’istruttoria che mostrano come, a ridosso dell’inizio della procedura di negoziazione del prezzo del farmaco orfano con l’AIFA, l’impresa dominante abbia fatto in modo di evitare che gli ospedali richiedessero per lo *Xenbilox*® il c.d. accesso precoce ai sensi della legge n. 648/1996 o l’accesso al c.d. Fondo Nazionale AIFA 5%. Ciò al fine di dirottare la richiesta verso il nuovo farmaco orfano di prossima introduzione sul mercato ed evitare così che l’AIFA potesse poi associare i due prodotti in sede di negoziazione (cfr. par. 185 *supra*).

492. Con il medesimo fine, su indicazione dell’impresa dominante, il *dossier* di rimborsabilità da presentare all’AIFA per chiedere l’apertura della negoziazione del prezzo del CDCA *Leadiant*® è stato redatto con l’indicazione che il medicinale non era un farmaco basato su un principio

attivo noto con una nuova indicazione terapeutica, ma un farmaco completamente nuovo per il mercato italiano che nulla aveva a che fare con lo *Xenbilox*® né con le preparazioni magistrali prodotte dalla Farmacia dell' AOU Senese⁵²¹ (cfr. par. 184 *supra*).

493. Successivamente, nell'ambito della negoziazione del prezzo del *CDCA Leadiant*®, dopo che l' AIFA nelle proprie comunicazioni di marzo e giugno 2018 aveva cercato di evidenziare la sproporzione del prezzo richiesto per il *CDCA Leadiant*® rispetto al prezzo con il quale lo *Xenbilox*® era stato commercializzato in Italia fino ad allora (cfr. parr. 194, 201 e 202 *supra*), l'impresa dominante ha deciso di agire eludendo il più possibile ogni discussione di merito sullo *Xenbilox*® (“[...] *I want to avoid a discussion and price comparison with Xenbilox*”⁵²²) (cfr. par. 199 *supra*).

494. Infatti, in occasione della riunione del giugno 2018 in cui il CPR per la terza volta ha chiesto informazioni sullo *Xenbilox*®, e in particolare sulla sua indisponibilità sul mercato, Leadiant ha evitato di fornire le informazioni richieste sul medicinale *off label* servendosi di argomentazioni di carattere giuridico-formale, che facevano leva sulla mancata autorizzazione dello *Xenbilox*® in Italia e sulla sua diversa indicazione terapeutica, che lo rendevano un prodotto distinto, o sull'esistenza in capo a Leadiant di un'esclusiva di mercato legata all'ottenimento della designazione orfana (cfr. par. 203 *supra*).

495. Sotto questo profilo non appaiono calzanti le obiezioni di Parte circa l'illegittimità del riferimento allo *Xenbilox*® da parte dell' AIFA nel corso della procedura di negoziazione. In disparte il fatto che anche le informazioni circa l'indisponibilità dello *Xenbilox*® nel mercato italiano e il rapporto esistente tra il farmaco *off label* e il farmaco orfano, sia dal punto di vista terapeutico sia commerciale, rientrano tra gli “*altri elementi che possano risultare utili*”, che devono essere forniti “*in ogni caso*” e che l' AIFA dunque è, ai sensi della Delibera CIPA n. 3/2001, legittimata a chiedere, comunque si osserva che l' Agenzia non ha assunto lo *Xenbilox*® alla stegua di un formale comparatore per la definizione del prezzo. Bensì, dato che la molecola

⁵²¹ V. docc. 78.172 e 78.291 (“[...] *new indication of a known compound. OK? No, not ok. I understand your comment about this being strange, but in fact this is a 1st registration of a new pharmaceutical product in Italy. Let us keep it like that, because this is something we can argue from a Legal standpoint. We should state it as is and not mention the compounding if we do not have to*”).

⁵²² V. docc. 78.116. V. anche doc. 22.7.143 (“*I would prefer avoid discussing direct relations with Xenbilox. Especially because Leadiant Biosciences or the ST companies never sold Xenbilox in Italy, the commercialization of Xenbilox in Italy was always done by a 3rd party and hence outside our control*”) e doc. 78.141 (“[...] *7. XENBILOX discussion is a lost one. Will not enter lost d[i]scussions*”) e docc. 78.118 e 78.119.

contenuta nel *CDCA Leadiant*® è identica a quella dello *Xenbilox*®, fino ad allora utilizzato *off label* per il trattamento della malattia rara, e che agli atti risultava che l'impresa dominante avesse basato la registrazione della nuova indicazione terapeutica di tale molecola su studi retrospettivi e sulla revisione della letteratura, l'AIFA ha chiesto a Leadiant di giustificare dal punto di vista economico la propria richiesta di prezzo per il farmaco orfano, il cui livello era significativamente lontano da quello dello *Xenbilox*®. In altre parole, poiché il Progetto *CDCA* consiste nel passaggio da un farmaco *off label* ad un farmaco *on label*, l'Agenzia ha chiesto di quantificare lo sforzo economico richiesto per il compimento del Progetto per comprendere se questo giustificasse il prezzo richiesto.

496. Significativamente indicativo della capziosità dell'argomento di Parte appare altresì il fatto che nel corso della procedura di negoziazione Leadiant non ha mai sollevato l'illegittimità dei richiami dell'AIFA allo *Xenbilox*®. D'altronde la documentazione agli atti già citata (cfr. par. 493 *supra*), così come numerosi altri documenti dove l'impresa dominante medesima spesso identifica il farmaco orfano con il nome del farmaco *off label* ("*Xenbilox/CDCA*"; "*Xenbilox in CTX – EMA; Xenbilox [...] Filing for CTX indication in EU in 2015 (approval 2016)*"; "*Xenbilox 2014 very important project*"⁵²³), evidenziano la piena consapevolezza di Leadiant circa il fatto che lo *Xenbilox*® faceva inevitabilmente parte della "storia" del *CDCA Leadiant*®.

497. Non solo. La documentazione istruttoria evidenzia altresì il tentativo dell'impresa dominante di evitare che la parte del progetto di sviluppo del *CDCA Leadiant*® legata allo *Xenbilox*® potesse giocare un ruolo nella negoziazione. Non si spiega altrimenti perché nell'ambito della procedura dinanzi all'AIFA Leadiant intendesse evitare "*accuratamente di creare [...] collegamenti col nome Sigma-Tau*"⁵²⁴, ovvero con lo *Xenbilox*®. Tutto ciò trova un preciso riscontro nelle affermazioni dell'AIFA, la quale ha sostenuto che la scelta di lanciare il medicinale orfano quando lo *Xenbilox*® era oramai irreperibile in Italia, e di attribuire la titolarità del nuovo farmaco orfano ad un'altra impresa, ha avuto il precipuo scopo di non fornire all'Agenzia occasioni per verificare le ragioni dell'enorme differenza di prezzo tra il farmaco orfano e lo *Xenbilox*® (cfr. par. 197 *supra*).

498. In conclusione, si ritiene che anche l'insieme delle iniziative adottate dall'impresa dominante per fare in modo che l'AIFA non avesse adeguate

⁵²³ V. docc. 95.4, 95.5, 95.6 e 96.228.

⁵²⁴ V. doc. 78.95.

informazioni, pur esplicitamente e ripetutamente richieste, rispetto al contesto terapeutico e di mercato relativo alla CTX precedente all'introduzione del farmaco orfano, abbia rappresentato un comportamento fortemente ostativo della procedura di negoziazione e certamente non rispondente, come invece sostiene Leadiant, a buona fede.

V.5.2 *L'imposizione di prezzi ingiustificatamente gravosi per la vendita del farmaco orfano in Italia da parte di Leadiant*

i) *I principi giurisprudenziali da applicarsi al caso di specie*

499. L'articolo 102, lett. a), del TFUE vieta ad un'impresa in posizione dominante di imporre direttamente o indirettamente prezzi di acquisto o di vendita o altre condizioni commerciali iniqui e, in particolare, proibisce l'applicazione di prezzi eccessivamente onerosi che non risultino giustificati da alcuna ragione legittima.

500. La Corte di giustizia dell'Unione europea ha stabilito nella pronuncia *United Brands* che un prezzo è illecito ai sensi della disposizione in parola quando l'impresa, avvalendosi della propria posizione dominante, ha tratto vantaggi commerciali che non avrebbe ottenuto se ci fosse stata una concorrenza normale e sufficientemente efficace nel mercato rilevante⁵²⁵. Per tale ragione, il prezzo praticato non risulta avere un ragionevole rapporto con il valore economico della prestazione fornita⁵²⁶.

501. È noto come non esista un unico metodo, prescritto *ex lege* o risultante dalla giurisprudenza della Corte di giustizia, per valutare tale rapporto tra il valore economico di un prodotto o servizio e il suo prezzo. Al contrario, la Corte stessa ha sottolineato che possono essere utilizzati metodi diversi per determinare se un prezzo praticato da un'impresa dominante è eccessivo e iniquo e, pertanto, abusivo⁵²⁷.

502. Una di queste modalità si basa sul “*raffronto tra il prezzo di vendita del prodotto in questione e il suo costo di produzione [...] da cui risulterebbe l'entità del margine di profitto*”⁵²⁸. Tale analisi di confronto tra prezzo e costi, nella metodologia indicata dai giudici europei, si sviluppa in due fasi: la prima

⁵²⁵ Cfr. Corte Giust. UE, 14 febbraio 1978, in causa 27/76 *United Brands Company e United Brands Continentaal BV c. Commissione delle Comunità europee. Banane Chiquita*, par. 249.

⁵²⁶ Cfr. Corte Giust. UE, *United Brands*, cit., par. 250.

⁵²⁷ Cfr. Corte Giust. UE, *United Brands*, cit., par. 253.

⁵²⁸ Cfr. Corte Giust. UE, *United Brands*, cit., par. 251.

è volta a verificare “*se vi sia un’eccessiva sproporzione tra il costo effettivamente sostenuto ed il prezzo effettivamente richiesto*” e la seconda ad accertare se il prezzo eccessivo rispetto ai costi sia altresì “*non equo, in assoluto oppure rispetto ai prodotti concorrenti*”⁵²⁹. Si noti che l’esame volto a individuare possibili giustificazioni alla sproporzione tra prezzi e costi deve essere particolarmente stringente quando ha ad oggetto beni dai quali i consumatori sono completamente dipendenti⁵³⁰, come nel caso di specie.

503. I due criteri per misurare l’iniquità di un prezzo eccessivo sono alternativi. Pertanto, per stabilire che un prezzo è illecito ai sensi dell’articolo 102, lett. a), del TFUE, è sufficiente che anche solo una delle due alternative previste nella seconda fase del test sia soddisfatta⁵³¹.

504. Tutto ciò premesso, dall’applicazione di tali principi al caso di specie emerge che Leadiant, sfruttando la propria posizione dominante, ha praticato prezzi eccessivamente onerosi, privi di ogni ragionevole rapporto con il valore economico della prestazione fornita, per il solo fine di trarne un vantaggio economico. In altre parole, i prezzi applicati dall’impresa dominante per la vendita del farmaco orfano in Italia sono eccessivi e iniqui e dunque violano l’articolo 102, lett. a), del TFUE.

ii) *L’eccessività dei prezzi praticati da Leadiant per la vendita del farmaco orfano in Italia*

505. Con riguardo alla determinazione del valore economico della prestazione fornita, necessario per la prima parte del test *United Brands*, si ritiene, in base alla già richiamata prassi e giurisprudenza consolidate⁵³², che tale valore debba quanto meno riflettere una misura dei costi sostenuti dall’impresa dominante per realizzare il bene o il servizio.

506. Preliminarmente, deve osservarsi che i numerosi documenti agli atti mostrano con chiarezza che, fin dalle prime fasi del progetto, il livello di prezzo del *CDCA Leadiant*® non è mai stato definito dall’impresa dominante sulla base dei costi sostenuti. Le diverse ipotesi di prezzo formulate da

⁵²⁹ Cfr. Corte Giust. UE, *United Brands*, cit., par. 252. V. anche Cfr. Corte Giust. UE, *OSA*, C-351/12, par. 88; C-52/07, *Kanal 5 e TV 4*; C-226/84, *British Leyland c. Commissione*; C-26/75, *General Motors v Commissione*; C-30/87, *Corinne Bodson c. SA Pompes funèbres des régions libérées*; C-323/93, *Crespelle*; Commissione Europea, COMP/C-1/36.915 - *Deutsche Post AG - Intercettazione di posta transfrontaliera*; Commissione Europea, COMP/A.36.568/D3, *Scandlines Sverige AB c. Port ofHelsinborg*.

⁵³⁰ Cfr. l’opinione dell’Avvocato generale Jacobs del 26 maggio 1989 nel caso C-395/87 *Ministère public c. Jean-Louis Tournier*, par. 43, 65 e 66.

⁵³¹ Cfr. anche Corte Giust. UE, ordinanza del 25 marzo 2009, in causa C-159/08 P, *Isabella Scippacercola and Ioannis Terezakis c. Commissione*, par. 47

⁵³² Cfr. Corte Giust. UE, *United Brands*, cit., par. 251.

Leadiant (cfr. sez. III.5.4 *supra*) fanno piuttosto riferimento alle aspettative della stessa sul massimo prezzo che la domanda era disponibile a pagare per il farmaco in questione, anche tenendo conto della rigidità della domanda al prezzo per un bene quale un farmaco per la cura di una patologia ultra-rara, prescindendo da qualunque misura dei costi sostenuti.

507. In particolare, la quantificazione dei costi globali sostenuti per la registrazione del *CDCA Leadiant*® che l'impresa dominante aveva effettuato internamente per supportare il prezzo richiesto evidenziano, infatti, un livello di costi ben lontano da quello che avrebbe giustificato un prezzo così elevato (vedi par. 188 *supra*), tanto è vero che tale dato non è stato prodotto nella negoziazione con l'Autorità di regolazione. Una diversa e più ampia ricostruzione dei costi è stata elaborata solo *a posteriori*, nello studio commissionato alla società di consulenza *Copenhagen Economics*, nell'ambito del procedimento *antitrust* avviato dall'Autorità di concorrenza olandese ai sensi dell'articolo 102, lett. a), del TFUE. I costi dichiarati dalla Parte nel corso dell'istruttoria costituiscono una versione aggiornata di tale studio.

508. Ciò premesso, e anche tenendo conto dei costi dichiarati dalla Parte sulla base di questa ricostruzione *ex post*, l'attività istruttoria ha evidenziato una sproporzione molto elevata tra i prezzi applicati in Italia per la vendita del *CDCA Leadiant*® al SSN e il valore di tale farmaco che deve riflettere i costi per la sua produzione, commercializzazione e mantenimento sul mercato italiano.

509. Benché non obbligatoriamente richiesto dalla giurisprudenza della Corte di giustizia UE⁵³³, sono state utilizzate due differenti metodologie per valutare l'eccessività del prezzo: l'una avente natura finanziaria e l'altra avente natura contabile, che consente di operare un controllo di robustezza dell'analisi svolta, così ponendosi nel solco di quella parte di dottrina giuridica ed economica che incoraggia l'applicazione parallela di più metodiche⁵³⁴.

⁵³³ Come già affermato, la Corte di giustizia dell'Unione europea ha sottolineato che diversi metodi possono essere utilizzati per determinare se un prezzo praticato da un'impresa dominante è eccessivo e iniquo e, pertanto, abusivo. Cfr. *United Brands*, cit., par. 253. La Corte ha altresì riconosciuto che spetta all'autorità garante della concorrenza selezionare il metodo adeguato e "definirne il quadro" in un caso specifico. In particolare, "dovrebbe essere tenuto presente che "[...un] autorità ha un certo margine di manovra e che non esiste un unico metodo adeguato". Rispetto al metodo prescelto, ciò che conta è che il metodo stesso sia "considerato valido". Cfr. Corte Giust. UE, 14 settembre 2017, in causa C-177/16 *Autortiesību komunikēšanās konsultāciju aģentūra/Latvijas Autoru apvienība c. Konkurences padome*, par. 38 e 49.

⁵³⁴ Si veda, al riguardo, M. Motta e A. de Steel (2017), *Excessive Pricing in Competition Law; Never say Never?*. Inoltre, v. le conclusioni dell'Avvocato Generale Nils Wahl presentate il 6 aprile 2017, Causa C-177/16 *Biedrība «Autortiesību un komunikēšanās konsultāciju aģentūra – Latvijas Autoru apvienība» c. Konkurences padome*; domanda di pronuncia pregiudiziale proposta dall'Augstākā tiesa (Corte Suprema, Lettonia).

a. *La metodologia finanziaria*

510. La prima metodologia applicata ha preso in considerazione il tasso interno di rendimento (TIR) del progetto CDCA, avviato nel 2014 con l'incremento del prezzo dello *Xenbilox*® e la richiesta di designazione orfana per il CDCA con la nuova indicazione terapeutica, e che si concluderà nel 2027 alla scadenza dell'esclusiva di mercato per il *CDCA Leadiant*® (sez. III.6.2.ii).

511. Il TIR del progetto è stato calcolato sulla base dei flussi di cassa derivanti dal progetto in questione, tenendo conto del prezzo *ex factory* applicato da Leadiant alle vendite dello *Xenbilox*® avvenute in Italia nel periodo gennaio 2016 – maggio 2017 (pari a 2.900 euro), nonché del prezzo *ex factory* del *CDCA Leadiant*® negli anni 2017-2019, in vigenza della classificazione del medicinale nella classe Cnn (pari a 15.506,93 euro) e a partire dal 2020, successivamente all'accordo con AIFA (pari a [5.000-7.000] euro).

512. Il TIR è stato calcolato sia tenendo in considerazione tutti i flussi di cassa derivanti dai ricavi realizzati meno i costi sostenuti per il progetto in questione sia solamente i flussi incrementali rispetto a quelli che si sarebbero comunque conseguiti con la prosecuzione delle vendite dello *Xenbilox*® *off label*. Il valore del TIR risulta, nelle due ipotesi, rispettivamente pari al [50-60%] e al [40-50%].

513. Al fine di valutare la profittabilità del progetto, i due valori del TIR sono stati confrontati con il valore del costo del capitale del progetto in questione (WACC) così come quantificato dalla stessa Leadiant nelle fasi di avvio del progetto: 12% nel *base case* e 15% nel *best case*, quest'ultimo identificato come più rischioso⁵³⁵. Il confronto tra il TIR di progetto e il WACC ha condotto ad accertare, non solo che il progetto è remunerativo per l'impresa dominante, ma anche che il primo valore è significativamente superiore al secondo.

514. Sulla base dell'analisi effettuata, infatti, il TIR risulta pari ad almeno il [250-350%] del costo del capitale. Ciò significa che, anche considerando tutte le assunzioni favorevoli alla Parte, le vendite del *CDCA Leadiant*® hanno generato per l'impresa dominante ritorni estremamente elevati, e dunque eccessivi.

515. In relazione alle argomentazioni di Parte, la quale critica questa

⁵³⁵ V. doc. 95.6.

conclusione in quanto fondata su un WACC asseritamente sottostimato, si osserva quanto segue. Il valore del costo del capitale riflette un premio per la specifica rischiosità del progetto, così come stimata dalla stessa impresa dominante nella fase iniziale dello stesso. Leadiant medesima nel 2014 aveva infatti identificato un WACC al più del 15% come costo del capitale adeguato a tenere conto di tutti i fattori di rischio che l'impresa dominante ha menzionato nelle proprie argomentazioni volte a giustificare i prezzi praticati per il CDCA *Leadiant*® in Italia.

516. A questo proposito, non colgono nel segno le argomentazioni difensive di Parte, volte a sminuire la valenza del documento interno alla società contenente il suddetto valore del WACC, che peraltro – secondo Leadiant – sarebbe relativo all'intera impresa e non allo specifico progetto. Infatti, il documento in questione è stato elaborato internamente dal *management* della stessa Leadiant al momento di decidere se intraprendere il progetto per valutare la sua redditività e costituisce l'informazione più attendibile sulle aspettative dell'impresa *ex ante* circa rischi, costi e ricavi attesi del progetto CDCA. La circostanza che il WACC ivi individuato sia differente per i due scenari del progetto (*base case* e *best case*) smentisce *in toto* l'argomentazione di Parte secondo la quale esso si riferirebbe al costo del capitale dell'impresa e non a quello dello specifico progetto.

517. Peraltro si noti che utilizzare il costo del capitale individuato dall'impresa dominante per lo scenario più rischioso costituisce una scelta di estremo *favor* nei suoi confronti, considerati diversi elementi che caratterizzano il caso di specie.

518. Al riguardo si osserva anzitutto che il fatturato realizzato tra il 2014 e il 2016 grazie all'aumento del prezzo *ex factory* dello *Xenbilox*® a 2.900 euro a confezione, ha ampiamente contribuito a finanziare il costo delle attività regolatorie intraprese dall'impresa dominante per ottenere la designazione orfana e l'AIC del farmaco orfano (cfr. parr. 113-114 *supra*). Perciò, Sigma Tau non correva il rischio di subire un irrimediabile danno economico nell'ipotesi di insuccesso del progetto.

519. Inoltre, nel corso del progetto Sigma Tau ha previsto che se lo stesso non fosse andato a buon fine, nella peggiore delle ipotesi, avrebbe continuato il *business* con la vendita dello *Xenbilox*® come farmaco *off label* per la cura della CTX (“*With no ODD, request for approval withdrawn; - Xenbilox sold off-label; - No price increase vs current; - No volume increase*”⁵³⁶). Ciò

⁵³⁶ V. doc. 22.7.129.

significa che Sigma Tau, nonostante il fallimento del progetto CDCA, avrebbe comunque potuto rimanere sul mercato e raggiungere obiettivi di fatturato che già beneficiavano significativamente dell'aumento del prezzo dello *Xenbilox*® avvenuto a metà del 2014. Eloquente al riguardo risulta il fatto che in soli due anni, dal 2013 al 2015, il fatturato di *Xenbilox*® era aumentato da 2 a 7 milioni di euro (cfr. par. 114 *supra*)⁵³⁷. Si noti altresì che Leadiant, avendo mantenuto l'AIC dello *Xenbilox*® in Germania senza chiederne la revoca fino al giugno 2019, si è per lungo tempo riservata la possibilità di riprendere la commercializzazione del medicinale *off label* anche dopo il suo ritiro dal mercato: ciò l'ha protetta anche dai rischi, che l'impresa oggi paventa, legati al mantenimento dell'AIC del *CDCA Leadiant*® (cfr. par. 169 *supra*).

520. Con riguardo alla critica della Parte sul modello di valutazione utilizzato, che non terrebbe in debita considerazione la rischiosità del progetto, e alla necessità di effettuare questa valutazione sulla base di un diverso modello (VAN aggiustato per il rischio) nella prospettiva di un investitore *ex ante*, si osserva quanto segue. In primo luogo, Leadiant stessa ha effettuato una propria valutazione di profittabilità del progetto CDCA nel 2014, ossia nel momento di decidere se [omissis] e investire nel progetto in questione per commercializzare il prodotto, sulla base delle reali aspettative su rischi, ricavi e costi a quel tempo disponibili, utilizzando la metodologia che essa stessa ha ritenuto più idonea (cfr. sez. III.6.2.i *supra*). Questa valutazione, come già evidenziato in precedenza, teneva debitamente conto del rischio attraverso il WACC specifico di progetto. La pretesa della Parte di effettuare oggi una valutazione della profittabilità del progetto nella prospettiva di un investitore *ex ante*, ma utilizzando probabilità di successo e tassi di sconto costruiti retrospettivamente sulla base della letteratura o di una *survey* su esperti del settore, risulta un esercizio sterile e poco attendibile, dal momento che una più realistica valutazione *ex ante* è stata effettivamente realizzata nel 2014 dall'impresa dominante stessa. In altre parole, Leadiant, quando nel 2014 ha analizzato la profittabilità del progetto, si trovava esattamente nella posizione dell'investitore *ex ante* che la Parte vorrebbe oggi ricostruire *ex post*.

521. Peraltro, la valutazione di redditività del progetto effettuata dalla Parte nelle proprie difese presenta significative incoerenze. Da un lato, la stima del

⁵³⁷ Si noti che l'impresa dominante nell'ottobre 2016 si è limitata a ritirare il farmaco *off label* dal commercio nel mercato tedesco, senza tuttavia richiedere subito la revoca della relativa AIC. In tal modo essa ha potuto beneficiare del lasso di tempo (pari a tre anni) previsto dalla *sunset clause*, che le avrebbe consentito di "riattivare" la propria AIC in qualsiasi momento semplicemente riprendendo le vendite dello *Xenbilox*® prima dello spirare del richiamato termine.

rischio e dei volumi di vendita è stata elaborata sulla base di quelle che la Parte ritiene fossero le aspettative di un investitore *ex ante* (probabilità di riuscire a portare sul mercato il *CDCA Leadiant*® stimata pari solamente al [30-40%] e volumi attesi inferiori sia a quelli attesi da Leadiant stessa nella sua valutazione *ex ante* sia a quelli poi effettivamente realizzati). Dall'altro, per la stima dei costi attesi la Parte ha utilizzato i costi dalla stessa imputati *ex post* al *CDCA Leadiant*® per il periodo 2014-2020 e previsti nel 2020 per il periodo 2021-2027 (oltre 100 milioni di euro). Come già più volte notato, tali costi appaiono sovrastimare i costi del progetto attesi da un ipotetico investitore nel 2014. Basti pensare che tra tali costi attesi figurano anche le ingenti spese legali ([5-10] milioni di euro) sostenute da Leadiant per i procedimenti *antitrust* di fronte a numerose autorità di concorrenza in Europa (cfr. par. 239-240 *supra*). Al riguardo non può mancare di osservare che, nella sua valutazione del 2014, Leadiant aveva stimato i costi complessivi attesi del progetto in circa 5 milioni di euro⁵³⁸.

522. Inoltre, l'analisi con cui la Parte ha stimato, sulla base delle assunzioni sopra descritte, il *Minimum Viable Price* del *CDCA Leadiant*® (con cui viene confrontato il prezzo negoziato di cui si valuta l'eccessività) è viziata da un'ulteriore ipotesi errata. Infatti, nell'individuare tale *Minimum Viable Price*, la Parte ipotizza che tale prezzo si applichi a tutte le vendite di *CDCA Leadiant*®, ignorando la circostanza che dal giugno 2017 fino all'entrata in vigore dell'accordo con AIFA (marzo 2020) il farmaco orfano è stato acquistato dalle ASL a un prezzo molto più elevato di quello dell'accordo e che il meccanismo di *payback*, intervenuto negli anni 2020-21, ha solo parzialmente compensato tale differenza se si considera il valore temporale del denaro. In altre parole, l'analisi della Parte non tiene conto dell'effettiva cadenza temporale dei flussi di cassa, fattore essenziale in un'analisi di tipo finanziario. Ciò comporta una significativa sottostima del *Minimum Viable Price*.

523. Neanche le due ulteriori critiche della Parte alla valutazione di eccessività derivante dalla metodologia del TIR risultano convincenti. Per quanto riguarda il livello di prezzo dello *Xenbilox*®, che ad avviso di Leadiant sarebbe stato comunque incrementato anche in assenza del progetto CDCA, riducendo così il tasso di rendimento attribuibile al progetto stesso, si osserva che, in un'analisi dei flussi di cassa incrementali, lo scenario inerziale (ossia quello "in assenza di progetto", rispetto al quale valutare i flussi di cassa

⁵³⁸ V. doc. 95.6, p. 19.

derivanti dal progetto in valutazione) è quello esistente al momento della decisione di investimento. Numerose evidenze agli atti, più volte richiamate, attestano che l'incremento del prezzo dello *Xenbilox*®, avvenuto il 1° luglio 2014, è stato realizzato per finanziare le spese per l'ottenimento della designazione dello *status* di orfano e per preparare il mercato a un prezzo di gran lunga più elevato, una volta ottenuta la registrazione (cfr. par. 113 *surpa*). In altre parole, tale aumento è parte del progetto CDCA e non si sarebbe verificato in assenza dello stesso, contrariamente a quanto sostiene la Parte. In questo senso depone un documento interno di Leadiant nel quale, in assenza di progetto, le previsioni dei ricavi derivanti dalla vendita dello *Xenbilox*® per il periodo 2015-2019 erano costanti e stimati in 2 milioni di euro, in linea con i ricavi realizzati negli anni precedenti quando lo *Xenbilox*® veniva venduto a un prezzo di 660 euro a confezione⁵³⁹. È la stessa Leadiant, quindi, nei suoi documenti interni, a qualificare come ricavi incrementali ascrivibili al progetto CDCA tutti quelli derivanti dall'aumento del prezzo dello *Xenbilox*® rispetto al prezzo praticato fino al giugno 2014.

524. In merito al prezzo negoziato del *CDCA Leadiant*®, che secondo la Parte potrebbe ridursi anche prima del termine del periodo di esclusiva per effetto delle periodiche rinegoziazioni con l'AIFA, rileva notare che non vi è alcun elemento in atti che deponga in questo senso. Al contrario, nel suo modello di valutazione dell'investimento realizzato nel 2014 l'impresa dominante ha ipotizzato un prezzo costante per tutto il periodo. Leadiant ha confermato la validità di questa assunzione nella sua memoria economica: *“una volta che un accordo sul prezzo di rimborso è in vigore, un ipotetico investitore nel 2014 si sarebbe aspettato che tale accordo persistesse alle stesse condizioni con una probabilità del 100%”*⁵⁴⁰. La letteratura citata da Leadiant sulle presunte riduzioni di prezzo nel corso del periodo di esclusiva legale si riferisce, d'altro canto, alla generalità dei farmaci coperti da brevetto; ben diversa è la situazione del *CDCA Leadiant*®, per il quale le leve di rinegoziazione delle autorità di regolazione sono sostanzialmente azzerate, non essendo previste alternative terapeutiche per i pazienti affetti dalla malattia rara.

525. In conclusione, contrariamente a quanto sostenuto dalla Parte, l'analisi svolta con la metodologia del TIR ha consentito di accertare correttamente l'esistenza di una sproporzione eccessiva tra il prezzo praticato in Italia dall'impresa dominante per il *CDCA Leadiant*® e i costi sostenuti dalla stessa.

⁵³⁹ V. doc. 95.4, pag. 41.

⁵⁴⁰ Cfr. doc. 186.

b. *La metodologia contabile*

526. La seconda metodologia utilizzata nell'analisi di eccessività è quella che si basa sul raffronto tra i ricavi di vendita realizzati in Italia applicando il prezzo di cui si valuta l'eccessività (nel caso di specie il prezzo negoziato di [5.000-7.000] euro) e il c.d. *cost plus*, corrispondente ai costi, diretti e indiretti, sostenuti dall'impresa dominante per l'Italia in relazione al CDCA *Leadiant*®, comprensivi di un ragionevole margine di redditività per la stessa. Nel caso di specie tale misura di redditività è stata concessivamente quantificata in un tasso di ritorno sulle vendite del 21%. L'eccesso percentuale dei ricavi delle vendite del CDCA *Leadiant*® al prezzo di [5.000-7.000] euro rispetto al *cost plus* è risultato pari al [60-70%] per il periodo che va dall'avvio della commercializzazione del CDCA *Leadiant*® in Italia fino alla fine del 2020 e del [90-100%] considerando quale termine del periodo la scadenza dell'esclusiva di mercato, fissata nell'aprile 2027 (cfr. sez. III.6.3 *supra*).

527. In merito alle critiche formulate dalla Parte alla metodologia del *cost plus* e alla sua modalità di applicazione, si rileva in primo luogo come tale criterio di valutazione sia di tipo contabile-reddituale e quindi, per sua natura, sia un modello statico che non tiene conto del valore temporale del denaro, a differenza dei criteri di valutazione degli investimenti di natura finanziaria, come ad esempio il TIR. Proprio per tale ragione la metodologia del *cost plus* è stata affiancata, nell'analisi della sproporzione tra prezzi e costi, a una metodologia di natura finanziaria, che la Parte ritiene più adeguata alla valutazione di questa tipologia di progetti, al fine di corroborarne i risultati e fornire una maggiore robustezza della valutazione. Peraltro, la circostanza che la metodologia del *cost plus* non consideri il valore temporale del denaro non è di per sé sfavorevole alla Parte: proprio in virtù di questa specificità, infatti, nella valutazione del *cost plus* – in modo vantaggioso per la Parte – si è assunto che il prezzo negoziato fosse stato applicato *ab origine*, fin dalle prime vendite del CDCA *Leadiant*® in Italia nel 2017, mentre come noto tale prezzo è entrato in vigore solo dal marzo 2020 ed è stato poi applicato retroattivamente alle vendite precedenti (cfr. par. 265 *supra*). Ciò ha considerevolmente ridimensionato i ricavi attribuiti alla Parte per le vendite del CDCA *Leadiant*® negli anni 2017-2020 e, conseguentemente, il valore del loro eccesso rispetto al *cost plus*, che tuttavia permane estremamente elevato.

528. Circa la critica di Leadiant sull'anno a partire dal quale è stato applicato il *cost plus* (2017), si osserva come la redditività media di un prodotto non possa che essere misurata a partire da quando lo stesso viene

commercializzato, ossia, nel caso di specie, da giugno 2017. Si rileva, peraltro, come le spese sostenute negli anni precedenti alla commercializzazione del farmaco orfano siano state adeguatamente considerate nella metodologia del TIR, che è per sua natura finalizzata a determinare la redditività del progetto lungo tutto il suo ciclo di vita.

529. Infine, l'utilizzo del ROS medio di settore, che ad avviso della Parte non costituirebbe un *benchmark* adeguato a riflettere i rischi specifici del progetto CDCA, appare per contro estremamente favorevole alla Parte, considerato che il progetto in questione consiste nel *repurposing* di un prodotto già presente nel portafoglio dell'impresa dominante, attività che presenta caratteristiche di rischiosità e di investimento ben inferiori a quelle dello sviluppo *ex novo* di un prodotto farmaceutico. La misura del ragionevole tasso di profitto adottata nell'analisi in questione risulta, peraltro, molto più elevata di quella utilizzata nei precedenti casi di prezzi eccessivi nel settore farmaceutico⁵⁴¹.

530. Entrambe le metodologie applicate, dunque, convergono sulla medesima conclusione circa l'esistenza di una fortissima sproporzione tra i prezzi applicati dall'impresa dominante e i costi da essa sostenuti. Tale eccesso si pone ben al di sopra dei livelli di sproporzione che sono stati ritenuti abusivi nelle principali decisioni di accertamento di violazione dell'articolo 102, lett. a), del TFUE⁵⁴².

531. Appare opportuno ribadire che le analisi sopra descritte sono state svolte utilizzando una serie di ipotesi estremamente cautelative e a favore della Parte, in assenza delle quali l'eccessività dei prezzi praticati da Leadiant sarebbe stata ben maggiore. Si ritiene utile riepilogarle qui di seguito:

- sono stati utilizzati i costi forniti dalla Parte con riguardo tanto allo *Xenbilox*®⁵⁴³ quanto al *CDCA Leadiant*®. Per quest'ultimo prodotto, la Parte ha effettuato l'allocazione dei costi comuni sostenuti sulla base di una propria stima, peraltro effettuata *ex post*, del tempo lavorato dai dipendenti sul *CDCA Leadiant*® rispetto a tutti gli altri prodotti in portafoglio. Questo criterio porta ad allocare sul *CDCA Leadiant*® il [30-40%] di tutti i costi comuni sostenuti

⁵⁴¹ Cfr. A480 – *Incremento prezzo farmaci Aspen*, cit., par. 174, 182, 319, in cui è stato utilizzato un ROS del 13%.

⁵⁴² Cfr. la decisione della Commissione europea del 25 luglio 2001, COMP/C-1/36.915 - *Deutsche Post AG - Intercettazione di posta transfrontaliera*, par. 156, 162, 166 e 167; UK Competition Appeal Tribunal, sentenza del 7 novembre 2008, *Albion Water Ltd, Albion Water Group Limited v Water Services Regulatory Authority and Dwr Cymru Cyfyngedig, United Utilities Water PLC intervening*, Case Number 1046/2/4/04 [2008] CAT 31, par. 265.

⁵⁴³ L'unica voce di costo fornita dalla Parte e non considerata nell'analisi riguarda le *royalties intercompany* versate dalla società inglese alla società statunitense del gruppo per la licenza di commercializzazione dello *Xenbilox*® in Europa (cfr. par. 238 *supra* e la relativa nota a piè di pagina).

dall'impresa dominante per l'intero periodo 2014-2027 e oltre il 60% per il periodo 2016-2020, ossia il periodo che comprende anche la complessa strategia attuata da Leadiant sopra descritta, finalizzata ad ottenere prezzi estremamente elevati per il farmaco orfano. In altre parole, i costi comuni sono stati attribuiti al *CDCA Leadiant*® basandosi sul tempo impiegato dai dipendenti dell'impresa dominante nello svolgimento di numerose e complesse attività di natura regolatoria e di accesso al mercato (come la pianificazione del ritiro dello *Xenbilox*® o la costituzione di una nuova società proprietaria del farmaco orfano) che, come l'attività istruttoria ha messo in luce, non erano (solo) necessarie a lanciare il *CDCA Leadiant*® sul mercato, ma anche ad ottenere un prezzo particolarmente elevato. Il criterio utilizzato dalla Parte appare, pertanto, sovrastimare i costi comuni imputabili al prodotto ed essere viziato da circolarità, in quanto pretende di giustificare il livello dei prezzi praticati sulla base di costi che derivano da attività che costituiscono lo strumento dell'abuso. Si noti, infine, che i costi comuni che la Parte ha allocato al *CDCA Leadiant*® nella modalità sopra ricordata hanno un peso a dir poco considerevole sui costi totali del prodotto (oltre il 50%). In conclusione, dunque, il fatto che siano stati comunque impiegati i dati di costo forniti dalla Parte nelle analisi in questione risulta particolarmente concessivo (cfr. par. 241 *supra*);

- tra i costi diretti forniti, la Parte ha riportato anche le significative spese legali che ha sostenuto e prevede di sostenere negli anni a venire nell'ambito dei diversi procedimenti in cui essa è stata coinvolta dinanzi alle autorità di concorrenza nazionali in applicazione dell'articolo 102 del TFUE, proprio per i prezzi asseritamente eccessivi e iniqui del *CDCA Leadiant*®. Tali costi, essendo direttamente riconducibili alla condotta qui in esame, non dovrebbero essere tenuti in considerazione nell'analisi di eccessività del prezzo. Ciononostante, l'analisi è stata svolta considerando tutti i costi dichiarati dalla Parte e dunque anche questi (cfr. par. 240 *supra*);

- il dato relativo ai costi incrementali del *CDCA Leadiant*® non è stato ritenuto utilizzabile nell'individuazione dei flussi di cassa incrementali utili al calcolo del TIR. In mancanza di tale informazione, è stato utilizzato, in ottica molto favorevole alla Parte, il dato relativo ai costi totali del farmaco orfano, che per definizione sono superiori ai costi incrementali (in quanto includono anche quelli non incrementali) (cfr. par. 257 *supra*);

- è stata ipotizzata l'applicazione del prezzo negoziato di *CDCA Leadiant*® a tutte le vendite effettuate in Italia nel 2020 (nonostante l'accordo sia entrato in vigore nel mese di marzo) e il rimborso della quasi totalità

dell'ammontare del *payback*⁵⁴⁴ nel medesimo anno ([6-7] su [6-7] milioni di euro). Tale ipotesi anticipa i flussi finanziari negativi sopportati dalla Parte a causa del *payback*, riducendo il valore dei flussi di cassa più vicini nel tempo e, quindi, del TIR complessivo del progetto. In assenza di tale assunzione, il TIR del progetto sarebbe stato dunque ancora più alto (cfr. par. 236 *supra*);

- è stato considerato quale costo del capitale (WACC) con cui confrontare il TIR il valore del costo del capitale più elevato (a cui era, quindi, associata la rischiosità maggiore) utilizzato dall'impresa dominante nelle sue elaborazioni interne per valutare il progetto in questione, pari al 15%. Si tratta di un'ipotesi estremamente concessiva, considerato che nell'anno di avvio del progetto (2014) il WACC medio per il settore farmaceutico in Europa risultava significativamente inferiore e pari al 10%, in ragione della rischiosità specifica del progetto (cfr. par. 247 *supra*);

- è stata utilizzata l'aliquota fiscale media sostenuta da Leadiant nel periodo 2014-2019 (21%), più elevata – e quindi più favorevole alla Parte – tanto dell'aliquota media sostenuta in Europa nel settore farmaceutico nel medesimo periodo quanto all'aliquota utilizzata dalla Parte nella sua analisi *ex ante* (cfr. par. 244 *supra*);

- infine, come poc'anzi riportato, nell'analisi del *cost plus* è stato utilizzato un *benchmark* di redditività estremamente concessivo, considerato la tipologia di progetto in esame, caratterizzata da livelli di rischio e investimento più contenuti rispetto alla media dei progetti in ambito farmaceutico, e i precedenti casi di prezzi eccessivi nel settore in questione (cfr. par. 267 *supra*).

532. In conclusione, per le ragioni sopra esposte, si ritiene che le argomentazioni addotte dalla Parte non siano suscettibili di revocare in dubbio le conclusioni raggiunte circa la sussistenza di un'elevata sproporzione tra i prezzi applicati e i costi sostenuti dall'impresa dominante per il CDCA *Leadiant*®, e che pertanto tali prezzi siano da considerarsi eccessivi.

iii) L'iniquità dei prezzi praticati da Leadiant per la vendita del farmaco orfano in Italia

533. La presente sezione è dedicata alla verifica dell'esistenza di fattori c.d. *non-cost related* che possano giustificare tale sproporzione. Laddove, infatti, tali elementi non siano ritenuti sussistenti, i prezzi praticati da Leadiant

⁵⁴⁴ Ossia la restituzione, prevista dall'accordo del dicembre 2019, della differenza tra il prezzo pagato dalle ASL prima dell'accordo per il CDCA *Leadiant* e il prezzo negoziato.

risulterebbero “*privi di qualsiasi ragionevole rapporto*” rispetto al valore economico della prestazione resa e sarebbero, pertanto, iniqui.

534. Preliminarmente occorre precisare che l’analisi di iniquità suggerita dalla Parte, che ritiene che nel caso di specie occorra necessariamente guardare sia all’iniquità del prezzo in senso assoluto, declinata sulla base del valore economico del farmaco e dei benefici per i pazienti e per la società, sia in comparazione con il prezzo dello stesso farmaco in altri Paesi europei o di prodotti farmaceutici comparabili, non trova alcun riscontro nella giurisprudenza della Corte di giustizia dell’UE, la quale sul punto non ha seguito le indicazioni dell’Avvocato Generale Wahl nella propria opinione sul caso *AKKA/LAA*, citate da *Leadiant*. Come anticipato, infatti, tale giurisprudenza afferma piuttosto che le autorità nazionali di concorrenza godono di un margine di discrezionalità sia nella scelta del test per la determinazione della legittimità della politica commerciale di un’impresa dominante ai sensi dell’art. 102, lett. *a*), TFUE, sia nella scelta, nell’ambito del test *United Brands*, tra i due criteri individuati ai fini dell’analisi di iniquità (cfr. parr. 501 e 503 *supra*).

535. Parimenti non supportata dalle pronunce della Corte di giustizia risulta l’affermazione di Parte circa la possibilità di applicare il criterio dell’iniquità in senso assoluto, senza il riscontro dell’analisi comparativa, ai soli casi nei quali i consumatori non ricevono alcun prodotto in cambio del prezzo corrisposto. È noto, infatti, come la Corte non abbia seguito l’impostazione adottata dall’Avvocato Generale Wahl nella propria opinione sul caso *AKKA/LAA* neanche in relazione a questa interpretazione del test *United Brands*⁵⁴⁵. Altresì, tale interpretazione non trova il supporto neanche della prassi della Autorità, la quale ha applicato il criterio dell’iniquità in sé a fattispecie che non integrano i requisiti di quelle individuate da *Leadiant*⁵⁴⁶, ricevendo il recente avallo dei giudici amministrativi⁵⁴⁷.

536. Ciò premesso, per le ragioni che verranno esposte in appresso, si ritiene più corretto optare, nel caso di specie, per una valutazione dell’iniquità in sé della politica di prezzo applicata da *Leadiant*, e non per una valutazione basata su criteri comparativi.

⁵⁴⁵ Non può invero affermarsi che la Corte abbia aderito all’opinione dell’Avvocato Generale Wahl per il solo fatto che essa ha in quel caso ritenuto applicabile il metodo fondato sul raffronto tra i prezzi applicati nello Stato membro interessato e quelli applicati in altri Stati membri (cfr. il par. 38 della decisione). Tale metodo è stato, infatti, scelto in luogo del test *United Brands*, il quale è stato così sostituito nella sua interezza perché ritenuto non appropriato nel caso di beni immateriali il cui costo non è facilmente determinabile.

⁵⁴⁶ V. provv. 26185 del 29 settembre 2016, *A480 – Incremento prezzo farmaci Aspen*, parr. 329-351.

⁵⁴⁷ V. Cons. Stato, 13 marzo 2020, sent. n. 1832/2020, parr. 12.116 e 12.7.

a. *L'inapplicabilità di criteri comparativi per l'analisi di iniquità nel caso di specie*

537. La seconda opzione fornita dalla Corte di giustizia dell'Unione europea alle autorità di concorrenza ai fini della valutazione di iniquità del prezzo praticato da un'impresa dominante fa riferimento alla comparazione di tale prezzo con quelli dei “*prodotti concorrenti*”. La Commissione europea nel precedente *Port of Helsingborg* ha ritenuto *in astratto* possibile dare applicazione alla formulazione adottata dalla Corte anche attraverso la comparazione con il prezzo dello stesso prodotto da parte della stessa impresa in altri mercati o con il prezzo di “*prodotti simili*” venduti in altri mercati, come due opzioni di *second best* nel caso in cui non siano individuabili “*prodotti concorrenti*” ovvero appartenenti al medesimo mercato rilevante nel quale si trova il prodotto oggetto di esame⁵⁴⁸.

538. Dato che, per le ragioni esposte nella sez. V.2.iii *supra*, il *CDCA Leadiant*® nel caso di specie non vi sono “*prodotti concorrenti*” da considerare nell'ambito di una potenziale attività di comparazione del prezzo del *CDCA Leadiant*® con quello di altri farmaci, e volendo valorizzare la prassi della Commissione europea e la giurisprudenza della Corte di Giustizia, guardando dunque al prezzo dei farmaci orfani indicati come comparabili al *CDCA Leadiant*® dalla Parte, si osserva quanto segue.

a.1 *Il confronto con prodotti simili*

539. Anzitutto occorre considerare che proprio al fine di evitare comparazioni inappropriate sia la Commissione europea sia la Corte di giustizia hanno stabilito che la comparazione tra prodotti simili deve avvenire in condizioni di omogeneità. In altre parole, occorre che i prodotti ritenuti simili siano effettivamente comparabili, in modo che la comparazione sia valida e che i risultati di tale comparazione siano significativi. Per tale ragione, le condizioni in base alle quali la comparazione avviene sono di fondamentale importanza⁵⁴⁹.

540. Orbene, si ritiene che la comparazione proposta dalla Parte non superi questo vaglio poiché risulta metodologicamente scorretta sotto molteplici aspetti.

⁵⁴⁸ Cfr. Commissione Europea, COMP/A.36568/D3, *Porto di Helsingborg*, par. 170-171.

⁵⁴⁹ Cfr. Commissione europea, COMP/A.36568/D3, *Porto di Helsingborg*, par. 169 e Corte Giust. UE, 14 settembre 2017, in causa C- 177/16, *AKKA/LAA*, par. 38 e 44.; v. anche Cons. Stato, sent. n. 1823 del 13 marzo 2020, par. 12.8.

541. In primo luogo, si rileva che Leadiant assume a mo' di termine di confronto il prezzo medio di un gruppo non meglio identificato di 75 farmaci orfani commercializzati in Italia e, ancora, il prezzo medio di un gruppo 14 farmaci orfani, altrettanto non precisamente identificati, ma indicati come appartenenti ad aree terapeutiche simili.

542. Posto che la Parte non fornisce informazioni al riguardo, appare ragionevole anzitutto presumere, data la numerosità del campione, che i 75 medicinali orfani inclusi nel primo gruppo indicato abbiano indicazioni terapeutiche completamente diverse. Il che contribuisce già di per sé a renderli non comparabili sotto il profilo merceologico, e dunque non "simili", al *CDCA Leadiant*®, con il quale hanno in comune solo il fatto di essere farmaci orfani. Inoltre, la Parte effettua il raffronto sulla base di una media di prezzo, che di per sé nulla dice sulla comparabilità del prezzo del farmaco orfano di cui è titolare Leadiant con i prezzi dei 75 farmaci orfani considerati.

543. Per quanto riguarda i 14 farmaci inclusi nel secondo gruppo valgono considerazioni analoghe a quelle già espresse *supra*. Essi sono medicinali appartenenti alle seguenti classi terapeutiche della classificazione ATC: A16AA, che comprende medicinali utilizzati per il trattamento di vari deficit metabolici, e A16AB, che include medicinali che contengono enzimi utilizzati per trattare disordini metabolici, e A16AX, che comprende prodotti utilizzati per trattare il metabolismo e il tratto alimentare, e N07XX, che include farmaci utilizzati per trattare patologie che colpiscono il sistema nervoso. Dette indicazioni terapeutiche, tuttavia, non rendono di per sé tali farmaci comparabili, e dunque simili, al *CDCA Leadiant*®. Non è, infatti, sufficiente che due o più farmaci trattino un qualsiasi *deficit* metabolico o una qualsiasi affezione del sistema nervoso perché essi possano essere considerati simili sotto il profilo terapeutico al *CDCA Leadiant*®, per il solo fatto che la CTX consiste in una disfunzione metabolica che genera, *inter alia*, disturbi al sistema nervoso.

544. Altresì occorre considerare che, per precisazione della Parte stessa, le analisi comparative condotte non tengono conto del numero dei pazienti che assumono i farmaci inclusi nei due gruppi considerati. In altre parole, i prezzi di tali prodotti sono determinati da dati epidemiologici non noti e che si presumono distinti. Eppure, è noto che la definizione del livello di prezzo di un dato farmaco è necessariamente influenzata dall'ampiezza della domanda, poiché i volumi, insieme al prezzo, determinano l'impatto complessivo sul *budget* del SSN, come d'altronde dimostrano anche i fatti che hanno caratterizzato la negoziazione del prezzo del *CDCA Leadiant*®. Ciò significa

che, in assenza di informazioni che dimostrino che i prezzi dei farmaci inclusi nei due gruppi considerati dalla Parte si riferiscano a farmaci che trattano patologie con caratteristiche epidemiologiche simili a quelle del farmaco orfano *de quo*, anche sotto questo profilo non appare corretto effettuare alcun tipo di raffronto significativo tra gli stessi e il *CDCA Leadiant*®.

545. Infine, si ritiene che la comparazione proposta dalla Parte non tenga nella dovuta considerazione il carattere di innovatività di alcuni farmaci orfani inclusi nel campione più ampio. La distinzione tra medicinali che, al pari del farmaco orfano *de quo*, sono c.d. *repurposed* e medicinali basati su principi attivi non noti e sviluppati *ex novo* non è irrilevante. Le due categorie di farmaci si distinguono, invero, per l'ammontare di risorse investite nel loro sviluppo. Come riconosciuto dalla Commissione europea, infatti, gli investimenti in ricerca e sviluppo effettuati per i farmaci orfani c.d. *repurposed* sono molto inferiori a quelli effettuati per farmaci orfani completamente nuovi⁵⁵⁰. Ciò spiega perché essi in media sono (o quantomeno dovrebbero essere) commercializzati a prezzi inferiori, come d'altronde emerge dai dati che *Leadiant* medesima ha prodotto nelle sue memorie⁵⁵¹. Non considerare separatamente la categoria dei farmaci innovativi da quelli non innovativi conduce, dunque, a prendere, come fa la Parte, un termine di paragone sovrastimato e per ciò stesso inappropriato per la valutazione dell'iniquità del prezzo del *CDCA Leadiant*®.

546. Occorre poi considerare da ultimo che l'inidoneità, ai fini della valutazione dell'iniquità della politica di prezzo di *Leadiant*, dell'analisi comparativa proposta dalla Parte scaturisce anche da alcuni documenti agli

⁵⁵⁰ Cfr. Technopolis, Ecorys, *Study to support the evaluation of the EU Orphan Regulation*, luglio 2019, studio svolto per la Commissione europea nell'ambito dell'attività di revisione del Regolamento sui Farmaci Orfani, dove si afferma: “[...] *the costs a sponsor has had to make to repurpose or reposition a product may be substantially smaller than in cases where a sponsor has developed a wholly new medicinal product through all phases of the R&D pipeline, including the conduct of clinical trials*” (p. 232); “*in case of an “average” orphan medicine there is a risk over overcompensation if turnover levels are high (in our analysis 14% of orphan medicines showed an annual turnover of €100m or more). [...] In case of repurposed products (including well-established use products and known active substances), overcompensation may occur because the R&D costs may be “below average”*” (p. 271); “*Price increases such as these appear to be unrelated to actual costs of R&D as the development had already been completed many years before and the products were previously sold at a much lower price. Here, it is likely that the market exclusivity that the marketing authorisation holders gained from the orphan designation was the main factor that enabled them to engage in monopolistic price setting*” (p. 260-261). Si noti che quest'ultimo passaggio dello studio fa riferimento ad alcuni casi specifici di incrementi di prezzo di farmaci c.d. *repurposed*, tra i quali figura esplicitamente il *CDCA Leadiant*®. Cfr. anche Commissione europea, *Commission Staff Working Document Evaluation*, SWD(2020) 163 final, dell'11 novembre 2020, pp. 60 e 103-104.

⁵⁵¹ Cfr. Figura 13 a p. 98 della Memoria Economica (doc. 186). Si noti, peraltro, che la medesima Figura indica anche che i farmaci costituiti da molecole di sintesi, come il *CDCA Leadiant*®, hanno prezzi in media inferiori a quello del farmaco orfano *de quo*.

atti. Ad esempio, le ricerche commissionate dall'impresa dominante nell'ottobre 2015 evidenziavano che gli *stakeholder* intervistati (*health economists*, medici, e farmacisti consulenti delle autorità di regolazione nazionale) si sono mostrati estremamente riluttanti, se non addirittura “*offesi*”, dal tentativo dei consulenti di Sigma Tau di indurli ad operare una comparazione tra il prezzo del futuro farmaco orfano e i medicinali registrati per altre patologie ultra-rare (“*None of the respondents wanted to use benchmark or analogue products produced for the pricing exercise. [...] In some cases respondents were slightly affronted that an attempt was being made to make pricing decisions by this approach*”⁵⁵²). Si noti peraltro che tra i farmaci proposti come comparatore, e rigettati dagli *stakeholder*, vi era anche l'*Orphacol* (cfr. par. 123 *supra* e su cui v. meglio *infra* la sez. seguente).

a.2 Il confronto con l'*Orphacol*

547. In relazione al raffronto proposto dalla Parte tra il farmaco da ultimo citato e il *CDCA Leadiant*®, preme sottolineare innanzitutto che questo non rappresenta una corretta applicazione della sentenza della Corte di giustizia dell'UE, *Bodson v Pompes Funèbres*, citata dalla medesima *Leadiant*. In tale pronuncia, infatti, la Corte ha ipotizzato in via astratta la possibilità di comparare due servizi identici resi in due mercati diversi, laddove la diversità era data dal fatto che uno era in concessione e l'altro era in concorrenza. La Corte, dunque, ha ipotizzato che si potesse valutare l'iniquità del prezzo al quale il servizio in concessione veniva reso attraverso la comparazione con un *benchmark* concorrenziale. Nel caso di specie, tuttavia, la Parte di fatto suggerisce di effettuare una comparazione tra prodotti che sono entrambi dotati di una privativa di mercato (la *market exclusivity* connessa alla designazione orfana), che per definizione consente loro di beneficiare di un *mark up* significativo. In altre parole, l'*Orphacol* non può essere considerato alla stregua di un *benchmark* concorrenziale in grado di fornire adeguate indicazioni circa l'iniquità del prezzo del *CDCA Leadiant*®.

548. In disparte questa, pur dirimente, constatazione, si rileva in ogni caso che la Parte giunge alla conclusione che l'*Orphacol* sia più caro del *CDCA Leadiant*® del [50-60%] sulla base di assunzioni errate o non verificate. La conclusione circa la comparabilità tra i due farmaci, infatti, muove anzitutto dall'assunto che, essendo l'*Orphacol* un farmaco *repurposed*, i costi di

⁵⁵² V. doc. 78.80.

registrazione siano analoghi, se non addirittura inferiori trattandosi di una procedura basata sul c.d. *well established use*, ovvero principalmente basata sulla letteratura scientifica. Tuttavia, ciò rimane un assunto indimostrato e non sostanziato da Leadiant in alcun modo. Ogni conclusione circa la similarità tra i due farmaci sulla base di questo criterio scontrerebbe, dunque, il rischio di essere un “falso positivo”.

549. In secondo luogo, essa si basa sulla considerazione di dati epidemiologici errati. La Parte, infatti, afferma che l’*Orphacol* è rivolto ad una *patient population* in Europa di circa 2.300 individui, mentre il numero di pazienti affetti da CTX è pari a circa 250, definendole “comparabili”. A tacer del fatto che tali dati non possono essere certamente definiti come “comparabili”, essendo l’uno pari a dieci volte l’altro, si osserva in ogni caso che il raffronto effettuato da Leadiant soffre di alcuni errori importanti.

550. Anzitutto, risulta scorretto valutare il livello di prezzo di due prodotti applicato a livello *nazionale* prendendo in riferimento i dati epidemiologici *europei*. È appena il caso di ricordare, infatti, che nell’ambito dell’attuale architettura del Trattato la competenza alla definizione dei prezzi (anche solo di rimborso) dei farmaci rimane appannaggio esclusivo dei governi degli Stati membri⁵⁵³, i quali a tal fine considerano il numero di pazienti che lo assumono, esclusivamente a livello nazionale. Parimenti, anche nei sistemi sanitari dove la definizione del prezzo dei farmaci non è prevista per via amministrata, ma poggia su meccanismi che sfruttano le forze del libero mercato o replicano il suo atteggiarsi (su cui v. meglio par. 554 *infra*), le strategie di discriminazione del prezzo attuate dalle imprese si basa *inter alia* sulla dimensione di ciascun mercato nazionale, come d’altronde evidenziano le valutazioni dell’impresa dominante medesima.

551. In secondo luogo, mentre il numero di pazienti affetti da CTX in Europa è un dato effettivo basato sull’avvenuta diagnosi, quello relativo ai due difetti congeniti trattati con l’*Orphacol*, oltre ad essere obsoleto⁵⁵⁴, è un dato statistico basato sulla prevalenza teorica della malattia⁵⁵⁵. Inoltre, l’attenta analisi delle fonti pubbliche avrebbe dovuto condurre la Parte ad avvedersi che il dato di 2300 pazienti è riferito a *tutti gli errori congeniti nella sintesi*

⁵⁵³ Cfr. l’art. 167 TFUE.

⁵⁵⁴ Il dato è, infatti, tratto da <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu302127> ed è risalente al 2002.

⁵⁵⁵ Il dato della prevalenza di questa tipologia di malattie risulta ampiamente superiore a quello dei pazienti ai quali esse sono state effettivamente diagnosticate, a causa della significativa sottodiagnosi.

degli acidi biliari primari⁵⁵⁶, di cui i due difetti congeniti trattati con l'*Orphacol* rappresentano solo una piccola parte. La prevalenza specifica dei due difetti congeniti che l'*Orphacol* intende trattare è, infatti, di 3-5 pazienti su 10 milioni (ovvero 0,003-0,005 pazienti su 10.000), per un difetto, e 0,3-0,5 pazienti su 10 milioni (ovvero 0,0003-0,0005 pazienti su 10.000), per l'altro difetto⁵⁵⁷. Applicando la percentuale di prevalenza della malattia rara alla popolazione italiana, i pazienti affetti nel mercato domestico dai due difetti congeniti più sopra richiamati sarebbero circa 12-20 pazienti, mentre i pazienti affetti da CTX, secondo quanto afferma la medesima Leadiant, sono [40-50], un numero più che doppio, se non addirittura triplo, che spiega agevolmente il differenziale di prezzo di circa il [50-60%] esistente tra i due farmaci.

a.3 Il confronto con il prezzo del CDCA Leadiant® negli altri Stati membri

552. Non si ritiene appropriato neanche valutare l'iniquità del prezzo del CDCA *Leadiant*® in Italia attraverso una comparazione dei prezzi praticati per il medesimo farmaco negli altri Paesi europei individuati dalla Parte (Regno Unito, Francia e Germania). L'istruttoria condotta, infatti, indica in maniera chiara che Sigma Tau/Leadiant ha posto in essere una strategia commerciale pan-europea, che è oggetto di scrutinio sotto il profilo *antitrust* da parte di diverse autorità di concorrenza nazionali. I prezzi esteri del CDCA *Leadiant*® potrebbero perciò essere il frutto della strategia posta in essere dall'impresa dominante, tanto quanto il prezzo praticato in Italia⁵⁵⁸. Eloquente al riguardo risulta, invero, la documentazione acquisita agli atti che evidenzia la contrarietà con la quale la domanda anche in altri Stati membri ha accolto i prezzi di vendita con i quali il farmaco orfano è stato ivi lanciato (cfr. sez. III.5.8 *supra*).

553. Ma le comparazioni *across the border* nel mercato farmaceutico più in generale rischiano di non rispettare il criterio dell'omogeneità richiesto dalla giurisprudenza eurounitaria, perché esse avvengono in un contesto di forte disomogeneità economica, istituzionale ed epidemiologica che tuttora caratterizza i mercati farmaceutici nazionali dell'Unione europea. Il mercato

⁵⁵⁶ V. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu302127>.

⁵⁵⁷ V. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orphacol-epar-product-information_en.pdf.

⁵⁵⁸ Cfr. sul punto il provv. AGCM n. 26185 del 29 settembre 2016, A480 – Incremento prezzo farmaci Aspen, par. 330.

farmaceutico europeo si caratterizza, invero, per la persistenza di differenziali di prezzo da uno Stato membro all'altro, legati, non solo alle strategie di differenziazione dei prezzi attuate dalle imprese farmaceutiche, che dovrebbero riflettere l'elasticità della domanda al prezzo (sulla base della disponibilità a pagare e della grandezza del mercato), ma anche, e soprattutto, alle diversità di carattere istituzionale ed economico che informano le diverse politiche farmaceutiche nazionali⁵⁵⁹. In tale contesto, è evidente che il raffronto tra prezzi di uno stesso prodotto nei vari Stati membri dell'Unione europea non fornisce alcun risultato significativo né indicativo dell'equità o dell'iniquità del prezzo di tale prodotto in uno di detti Stati membri.

554. I tre Stati membri presi come riferimento dalla Parte per effettuare l'esercizio di comparazione tra i prezzi del *CDCA Leadiant*®, la Germania, la Francia e il Regno Unito, presentano sistemi di *pricing and reimbursement* molto diversi da quello italiano. Diversamente dall'Italia, la Germania e il Regno Unito ammettono prezzi liberi al lancio, circostanza che l'ordinamento domestico viceversa non permette⁵⁶⁰. A loro volta i due Paesi si distinguono perché in Germania il prezzo di rimborso è negoziato sotto forma di uno sconto sul prezzo al dettaglio originariamente fissato dall'impresa dominante, e pagato dai fondi di assicurazione sanitaria⁵⁶¹; viceversa, nel Regno Unito non esiste una regolamentazione diretta dei prezzi, indirettamente governati attraverso un *profit cap* stabilito dal PPRS (*Pharmaceutical Price Regulation Scheme*) che determina una continua modulazione dei prezzi dei prodotti⁵⁶². In Francia, dove il prezzo di lancio è regolamentato come in Italia, la

⁵⁵⁹ Cfr. sul punto il provv. AGCM n. 26185 del 29 settembre 2016, A480 – *Incremento prezzo farmaci Aspen*, par. 330. Tali diversità sono state riconosciute anche da v. Cons. Stato, n. 1823 del 13 marzo 2020, par. 12.8. In letteratura v. WHO, *Medicines Reimbursement Policies in Europe*, 2018; C. JOMMI, *Pharmaceutical regulation in 15 European countries review*, in *Health Systems In Transition - European Observatory on Health Systems and Policies*, 2016, vol. 18, no. 5, pp.1-122; C. JOMMI, *Innovation and drugs price and reimbursement: a comparison between Italy and the other major EU countries*, in *Grhta*, 2015, vol.2, no. 3, pp.117-162; Hai Europe, *Variations in Prices and Reimbursement of medicines in the European Union*, 2014; M. Garau, J. Mestre-Ferrandiz, *Access Mechanisms for Orphan Drugs: A Comparative Study of Selected European Countries*, in *OHE Briefing*, n. 52, October 2009; OECD, *Pharmaceutical Pricing Policies in a Global Market*, 2008; E. MOSSIALOS, M. MRAZEK, T. WALLEY, *Regulating Pharmaceuticals in Europe: Striving for efficiency, equity and quality*, Oxford University Press, 2004; P. KANAVOS, *Pharmaceutical regulation in Europe*, in *Institute for Research on Public Policy Conference – Toward a National Strategy on Drug Insurance: Challenges and Priorities*, 2002.

⁵⁶⁰ V. C. JOMMI, *Innovation and drugs price and reimbursement*; cit., p. 119-121.

⁵⁶¹ V. nota a piè di pagina 290 *supra*.

⁵⁶² Ai sensi della sezione 261 del NHS Act, il *Pharmaceutical Price Regulation Scheme* (PPRS) del NHS, concordato ogni cinque anni tra il *Department of Health* (DH) e l'*Association of the British Pharmaceutical Industry* (ABPI), regola i profitti che i produttori possono realizzare dalle loro vendite al SSN dei medicinali *branded* (sotto brevetto e fuori brevetto). Le imprese farmaceutiche possono fissare liberamente il prezzo dei nuovi farmaci, ma qualsiasi aumento futuro deve essere compensato da riduzioni del prezzo di altri farmaci in modo che la spesa totale complessiva per il SSN rispetti il *profit cap* stabilito dal PPRS.

valutazione tecnica di un farmaco e la negoziazione del prezzo sono svolte da due autorità diverse, competenze che nell'ordinamento domestico viceversa si concentrano entrambe sull'AIFA⁵⁶³. Il processo valutativo istituito in Francia e in Germania per definire i prezzi di rimborso, infine, dà luogo ad una sorta di compartecipazione della domanda privata alla spesa farmaceutica, che si affianca al finanziamento erogato dalla domanda pubblica, che non è in alcun modo paragonabile alle blande forme di *cost-sharing* istituite da diverse Regioni italiane (il c.d. *ticket*)⁵⁶⁴. Tutto ciò rende di per sé i quattro sistemi di prezzo e rimborso non comparabili e potenzialmente inappropriato ogni raffronto tra i prezzi praticati in tali mercati, anche se relativi al medesimo prodotto.

555. Tutto ciò si riflette anche sul prezzo del *CDCA Leadiant*®, per il quale già nel 2014 emergeva – dalle stesse ricerche di mercato commissionate da Sigma Tau – una differenza strutturale dei prezzi che sarebbero stati applicabili nei vari Stati membri (in Francia, 25-35.000 euro all'anno, in Italia intorno ai 15-20.000 euro all'anno, in Spagna sui 20-30.000 euro all'anno, mentre nel Regno Unito circa 50.000 sterline all'anno) (cfr. par. 121 *supra*). Tali differenze strutturali, legate anche al numero dei pazienti, emergono dalle stesse valutazioni dell'impresa dominante⁵⁶⁵ e si osservano anche in relazione ai prezzi attualmente applicati per il farmaco orfano, per le ragioni qui di seguito esposte.

556. Ad esempio, il prezzo del *CDCA Leadiant*® nel Regno Unito è stato negoziato da Leadiant con l'NHS a fronte di un numero di pazienti affetti da CTX pari a circa 24, ovvero quasi la metà dei pazienti italiani. Il che, insieme ad una ben diversa disponibilità a pagare dell'NHS britannico, spiega perché

⁵⁶³ In Francia il prezzo dei farmaci viene in prima battuta negoziato dal *Comité économique des produits de santé* (CEPS), generalmente in base alla sua utilità terapeutica, ma anche in relazione ad altri fattori, come il prezzo del medicinale in altri Paesi. Successivamente la *Commission de la transparence* dell'*Haute Autorité de Santé*, ne valuta i) il valore terapeutico (*soin médical rendu* o SMR) per verificare che il farmaco sia sufficientemente efficace dal punto di vista terapeutico da meritare di essere pagato parzialmente o totalmente dal sistema di previdenza sociale, e ii) il valore terapeutico aggiunto (*amélioration du soin médical rendu* o ASMR) per verificare se il medicinale possa essere considerato un miglioramento rispetto agli altri medicinali disponibili, e per fissare così l'importo rimborsato dal sistema di previdenza sociale. V. anche C. Jommi, *Innovation and drugs price and reimbursement*, cit., p. 119-121.

⁵⁶⁴ Il *co-payment* in forma fissa (come quello previsto dal c.d. *ticket*) è ben diverso dal *co-payment* in forma percentuale, specie quando tale percentuale è significativa, in termini di incentivo alla scelta di terapie più o meno costose.

⁵⁶⁵ V. doc. 78.441 ([...] *Given that in some countries we have a very large number of pts and a negligible OEPX it seems that we must do this on a EU basis with an ability to then drill down to a country specific level if needed. By example – in the UK and Germany we could quite easily justify a high price based on pts numbers, OPEX requirement and subsequent product profit contribution, in Italy, Spain, Netherlands however we will have to adopt a different approach given pts numbers are so high and OPEX requirement is so low [...]*).

il prezzo del *CDCA Leadiant*® nel Regno Unito sia quasi doppio rispetto a quello italiano (pari a [10.000-20.000] sterline a confezione di 100 capsule da 250 mg).

557. In Francia il *CDCA Leadiant*® è venduto ad un prezzo negoziato pari a [10.000-20.000] euro a confezione di 100 capsule da 250 mg⁵⁶⁶, che è rimborsato al 30%⁵⁶⁷. Pertanto, il prezzo negoziato in Francia per il *CDCA Leadiant*® in realtà non può rappresentare un buon termine di paragone perché è stato definito con meccanismi istituzionali completamente diversi da quelli previsti nel nostro ordinamento e prevede un'ampia compartecipazione della domanda privata che, per contro, non è contemplata in Italia.

558. Alla luce di tutte queste considerazioni, si ritiene che, nel caso di specie, non ricorrano le circostanze di omogeneità richieste dalla prassi della Commissione europea e dalla giurisprudenza della Corte di giustizia dell'Unione europea per effettuare una valutazione in senso comparativo dell'iniquità del prezzo praticato da *Leadiant* per il farmaco orfano.

b. L'iniquità in sé del prezzo del CDCA Leadiant®

559. Tutto ciò premesso, si ritiene che agli atti vi siano numerose evidenze che consentono di affermare che i prezzi praticati dall'impresa dominante per il *CDCA Leadiant*® in Italia siano iniqui in sé stessi. Si tratta di fattori di tipo qualitativo, relativi alla natura del prodotto, agli investimenti in ricerca e sviluppo effettuati dalla Parte, al valore terapeutico aggiunto del farmaco orfano rispetto alle terapie preesistenti - non misurabile attraverso la disponibilità a pagare del consumatore, posto che la *willingness to pay* per farmaci salvavita privi di alternativa terapeutica tende all'infinito, rendendo plausibile qualsiasi livello di prezzo⁵⁶⁸ -, e agli effetti della condotta sul SSN.

b.1 La natura del prodotto

560. Innanzitutto, il *CDCA Leadiant*®, essendo un farmaco *repurposed*,

⁵⁶⁶ V. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041497659>.

⁵⁶⁷ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/chenodeoxycholic_acid_leadiant_11072018_ct16384_transcription.pdf, https://www.has-sante.fr/jcms/c_2865403/fr/chenodeoxycholic-acid-leadiant-acide-chenodesoxychologique-medicament-a-base-d-acides-biliaires; http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/fiche/index_fic_ucd.php?p_code_cip=9426887&p_site=AMEL.

⁵⁶⁸ Cfr. sul punto il provv. AGCM n. 26185 del 29 settembre 2016, A480 – *Incremento prezzo farmaci Aspen*, par. 137 e 346; indirettamente Cons Stato, 13 marzo 2020, sent. n. 1832/2020, par. 12.6, lett. d) e e), dove si fa riferimento al fatto che l'elasticità della domanda di farmaci salvavita è sostanzialmente pari a zero.

ovvero un farmaco la cui molecola era già esistente sul mercato con una determinata indicazione terapeutica, e reimpressa sul mercato con una nuova indicazione terapeutica, non può essere considerato alla stregua di una specialità medicinale di nuova introduzione sul mercato. Con ciò non si intende affatto connotare i farmaci *repurposed* in senso negativo, bensì meramente constatare che, ancorché il *CDCA Leadiant*® sia un farmaco che rispetto alle alternative terapeutiche precedenti possieda una specifica registrazione per la cura della CTX e una designazione orfana, esso non può essere considerato come un farmaco completamente nuovo.

561. Ciò vale anzitutto sul piano chimico-farmaceutico. Il miglioramento del metodo produttivo del farmaco conseguente all'implementazione di un nuovo test di purezza (cfr. par. 127 *supra*), sebbene abbia consentito di ridurre il livello di impurità, non ha infatti alterato le caratteristiche essenziali del principio attivo.

562. Al riguardo non si può mancare di osservare che, anche dopo tali modifiche al processo produttivo, il *CDCA Leadiant*® rimane equivalente allo *Xenbilox*®, e addirittura anche alle preparazioni magistrali della Farmacia dell'AOU Senese, sotto il profilo chimico e farmaceutico: i tre farmaci possiedono, invero, lo stesso principio attivo, hanno lo stesso dosaggio, sono prodotti sulla base della medesima materia prima prodotta dalla medesima impresa chimica e sono bioequivalenti.

563. Ciò appare evidenziato dai documenti acquisiti agli atti che indicano che, ancorché tra le capsule prodotte dalla Farmacia e lo *Xenbilox*® vi siano alcune differenze negli eccipienti, sostanzialmente i due farmaci sono simili, come ha riconosciuto l'EMA⁵⁶⁹ sulla base degli studi di comparabilità effettuati dalla medesima impresa dominante (cfr. par. 144 *supra*). Inoltre, altri documenti raccolti nel corso dell'istruttoria indicano che tra lo *Xenbilox*® e il *CDCA Leadiant*®⁵⁷⁰ vi sia una relazione di equivalenza, anzi di identità, chimico-farmaceutica, dimostrata *i*) dalle affermazioni contenute nella documentazione presentata all'EMA dall'impresa dominante (“[...] *the reference and proposed product are the same*”⁵⁷¹, *ii*) dal fatto che quest'ultima, ai fini della richiesta di AIC per il farmaco orfano, non ha avuto

⁵⁶⁹ Per ciò che riguarda in particolare i prodotti galenici a base di CDCA, nell'*Assessment Report* dell'EMA del settembre 2016 si afferma: “*Results of studies of dissolution comparing the two products demonstrated that, despite minor differences in excipients contained in the compounded and reference formulations, both products can be considered similar*”.

⁵⁷⁰ Cfr. EMA, *Assessment Report*, cit., p. 8: “*The application for Chenodeoxycholic acid sigma tau only referred in certain areas to Xenbilox and in all these areas there was no need for bioequivalence or comparable bioavailability studies to the reference medicinal product*”.

⁵⁷¹ V. doc. 78.30, all. “Annex 1 – Overview of product development”, p. 33.

bisogno di effettuare studi di bioequivalenza, nonché *iii*) dalla circostanza che l'AIC del farmaco orfano sia stata richiesta utilizzando la procedura c.d. abbreviata ibrida (cfr. parr. 141 e 143 *supra*), resa possibile proprio grazie al fatto che il *CDCA Leadiant*®, pur avendo un'indicazione terapeutica distinta, è equivalente allo *Xenbilox*® sotto il profilo farmaceutico. È stato perciò sufficiente per l'impresa dominante fare riferimento alla parte rilevante del *dossier* dello *Xenbilox*® utile per provarne l'equivalenza farmaceutica.

b.2 Lo scarso investimento in ricerca e sviluppo

564. La documentazione acquisita in corso di istruttoria, inoltre, evidenzia chiaramente che la Parte nell'ambito del progetto CDCA non ha sostenuto significativi costi di ricerca e sviluppo che possano giustificare il prezzo inizialmente richiesto all'AIFA né quello successivamente negoziato con l'Agenzia.

565. Infatti, sebbene i due studi retrospettivi commissionati due studi retrospettivi svolti dall'AOU Senese e dall'ospedale olandese Casinius Wilhelmina di Nimega costituiscano pur sempre un'attività di carattere medico-clinico molto importante per la conoscenza della patologia rara, specie data la loro (finora insuperata) ampiezza e durata, occorre in ogni caso rilevare che tale attività è stata effettuata da strutture pubbliche che hanno sviluppato e consolidato un'ampia esperienza clinica nella somministrazione del CDCA ai pazienti affetti da CTX nell'arco di oltre quarant'anni (cfr. parr. 147, 149 e 150 *supra*) e che lo sforzo finanziario sostenuto da Leadiant per remunerare questa attività e questa esperienza è stato decisamente irrisorio, trattandosi di cifre pari a [300.000-400.000] euro e, al più, in futuro a [500.000-600.000] euro (cfr. par. 151 *supra*).

566. Anche le già richiamate attività svolte da PCA per conto di Sigma Tau per l'implementazione del test di purezza sviluppato dall'impresa dominante per il miglioramento della produzione di CDCA hanno richiesto un esborso minimo: secondo quanto dichiarato dall'impresa medesima, essa ha, infatti, corrisposto a PCA un ammontare pari a [300.000-400.000] euro (cfr. par. 127 *supra*). Trattasi, dunque, anche in questo caso di investimenti estremamente limitati, che, seppur in grado di apportare un beneficio per i pazienti, non rappresentano un' "innovazione significativa", dato che, come afferma la stessa PCA, anche con il nuovo test di purezza il processo di produzione del CDCA come principio attivo di grado farmaceutico rimane piuttosto semplice (cfr. par. 50 *supra*). Pertanto, essi certamente non possono

contribuire a giustificare il prezzo richiesto all'AIFA per l'acquisto del farmaco orfano.

567. Al di là di queste specifiche voci di spesa, diversi documenti agli atti, inoltre, provano l'estrema limitatezza degli investimenti in “ricerca e sviluppo” in generale programmati nel corso del tempo da Leadiant man mano che il progetto CDCA è stato portato avanti: gli investimenti previsti sono sempre risultati, infatti, molto contenuti, non solo se considerati nel loro valore assoluto, ma anche in comparazione con la maggior parte degli investimenti relativi agli altri farmaci presenti del portafoglio dell'impresa dominante e con il totale degli investimenti in ricerca e sviluppo che la stessa prevedeva di sostenere (cfr. par. 188 *supra*). E anche facendo riferimento allo studio economico realizzato da *Copenhagen Economics* emerge un risultato del tutto analogo: i costi ivi classificati come ricerca e sviluppo, sostenuti dall'impresa dominante nell'ambito del progetto CDCA, risultano essere inferiore all'1% del costo totale da essa sostenuto (cfr. par. 239 *supra*).

568. In relazione poi all'argomentazione di Parte secondo la quale Leadiant avrebbe comunque effettuato investimenti cospicui e importanti, ancorché non classificabili strettamente come ricerca e sviluppo, quali la redazione di un *DMF ad hoc* per il farmaco orfano e il più volte richiamato miglioramento della modalità di produzione del farmaco, e di doverne sostenere altrettanti, legati agli adempimenti regolatori in tema di farmacovigilanza e di informazione scientifica e di mantenimento dell'AIC, più ampi e stringenti di quelli ai quali sottostava precedentemente con lo *Xenbilox*®, si osserva quanto segue.

569. Come emerge chiaramente dall'istruttoria condotta la maggior parte delle attività menzionate da Leadiant ha un peso marginale sui costi che l'impresa dominante ha dichiarato di aver sostenuto e di dover sostenere. I costi diretti legati alla produzione del farmaco orfano, infatti, non risultano essere significativi ([10-20%] del totale), nonostante l'incremento del compenso dovuto a PCA per l'acquisto della materia prima, rispetto all'accordo di fornitura precedente (cfr. parr. 137 e 239 *supra*). Altresì, i costi legati all'attività di informazione scientifica sono pressoché irrilevanti⁵⁷². Né si ritiene che l'attività di farmacovigilanza del farmaco orfano, peraltro richiesta anche per lo *Xenbilox*®, sia particolarmente dispendiosa in quanto afferente ad una funzione che l'impresa dominante già svolgeva per gli altri prodotti presenti nel proprio portafoglio.

⁵⁷² V. doc. 110.3.

570. Per quanto riguarda, invece, i costi diretti legati alle attività regolatorie (di accesso al mercato, di *marketing* e le spese legali), che pesano per il [30-40%] del totale, si osserva che, come emerso chiaramente nella sez. V.4.1 *supra*, essi derivano da attività che in gran parte hanno composto la strategia posta in essere da Leadiant per perseguire la propria politica di prezzo e/o sono legati per l'appunto alle spese legali sostenute nell'ambito dei diversi procedimenti *antitrust* aventi ad oggetto tale politica commerciale. Ciò significa che buona parte dei costi in base ai quali l'impresa dominante ritiene di poter giustificare i prezzi praticati in Italia per il farmaco orfano sono relativi ad attività che rappresentano gli strumenti dell'abuso oggi contestato a Leadiant. I costi indiretti, infine, che pesano per più del 50% del costo totale (cfr. par. 239 *supra*) (costi amministrativi, spese generali, costi del personale), rappresentano oneri che, quantomeno in parte, l'impresa dominante avrebbe comunque sostenuto.

571. Da ultimo si consideri che i costi e il rischio che Leadiant sostiene di aver affrontato nell'ambito del progetto CDCA non sono stati considerati dall'EMA ai fini dell'attribuzione della designazione orfana. Ciò in quanto l'impresa dominante ha presentato la propria istanza sulla base del criterio della prevalenza (e degli effetti benefici significativi), e non del criterio del ritorno sugli investimenti (cfr. par. 38 *supra*), anche perché, come già affermato, la quantificazione degli investimenti sostenuti è stata effettuata *ex post* dall'impresa dominante nel contesto del procedimento *antitrust* dell'ACM (cfr. par. 209 *supra*). Non vi è, dunque, alcun elemento agli atti che consenta di affermare che i prezzi richiesti dall'impresa dominante siano necessari per remunerare gli investimenti effettuati e compensare il rischio affrontato, e che prezzi inferiori diminuirebbero l'incentivo all'innovazione e il valore della designazione orfana conferita dall'EMA.

572. Al contrario, la documentazione agli atti mostra che, nella stessa analisi condotta da Leadiant nel 2014, l'incentivo a intraprendere l'investimento era molto significativo anche con un prezzo inferiore a quello poi effettivamente praticato. Nella suddetta analisi, infatti, Leadiant stimava un NPV particolarmente elevato anche con un prezzo di 5.000 euro per confezione. Ciò significa che Leadiant avrebbe avuto l'incentivo ad intraprendere il progetto anche con un prezzo largamente inferiore, che avrebbe in ogni caso consentito di remunerare i costi e di assicurare all'impresa dominante un margine di profitto, e di compensare il rischio sostenuto. In altre parole, la fissazione di un prezzo eccessivo da parte di Leadiant non può giustificarsi con la necessità di stimolare l'incentivo ad

intraprendere il progetto di registrazione, compensando il rischio connesso a tale progetto, giacché, come la stessa Leadiant aveva stimato, anche a un prezzo pari a 5.000 euro, il progetto risultava già estremamente profittevole, ovvero il rischio era, con tale prezzo, già ampiamente compensato.

b.3 Il valore terapeutico aggiunto del farmaco orfano

573. Tali investimenti, peraltro, non hanno condotto al conseguimento di un valore aggiunto sotto il profilo terapeutico rispetto alle terapie preesistenti sul mercato italiano (lo *Xenbilox*® e le preparazioni magistrali prodotte dalla Farmacia dell'AOU Senese). Ciò emerge chiaramente da diversi elementi agli atti.

574. Tra i tre farmaci richiamati sussiste, invero, una relazione di identità sotto il profilo terapeutico. Ciò è stato anzitutto incisivamente confermato dal medico specialista in audizione, il quale ha dichiarato che nella sua esperienza clinica, basata sulla somministrazione negli ultimi quarant'anni prima della preparazione magistrale prodotta dalla Farmacia dell'AOU Senese, poi dello *Xenbilox*® e infine del *CDCA Leadiant*®, non vi è alcuna differenza di carattere terapeutico tra di essi (cfr. par. 81 *supra*).

575. Alcuni documenti agli atti provano, peraltro, che l'impresa dominante medesima era consapevole del fatto che il farmaco orfano non possedesse un valore terapeutico aggiunto rispetto allo *Xenbilox*®: infatti, Sigma Tau non voleva sottoporre il farmaco orfano alla procedura di valutazione del valore terapeutico aggiunto svolta dalle autorità tedesche competenti in relazione ai farmaci di nuova introduzione sul mercato. E quando l'impresa dominante ha esplorato l'ipotesi di richiedere la procedura di valutazione, essa è stata sconsigliata dal farlo: secondo i consulenti l'esito della procedura di valutazione del valore terapeutico aggiunto era incerto, proprio data l'assenza di studi clinici a supporto. Particolarmente indicativo in tale contesto appare il fatto che i consulenti abbiano suggerito all'impresa dominante di richiedere l'attivazione della procedura di valutazione solo laddove essa fosse convinta di poter dimostrare un significativo valore aggiunto che giustificasse il prefigurato aumento di prezzo che essa intendeva applicare per il farmaco orfano (cfr. par. 161-162 *supra*).

576. In sostanza, dunque, l'unica differenza esistente tra il farmaco orfano e le terapie preesistenti consiste nel fatto che il primo è registrato formalmente per la cura della CTX. Il valore aggiunto derivante dall'attività svolta da Leadiant consiste, quindi, nell'aver formalizzato l'indicazione terapeutica con

la quale il farmaco veniva già somministrato da decenni ai pazienti affetti da CTX. In altre parole, questa attività ha consentito il passaggio da una cura *off label* ad una *on label*.

577. In relazione all'argomentazione di Parte che ritiene necessario attribuire un adeguato riconoscimento del valore che il Progetto CDCA ha apportato ai pazienti e al SSN, proprio grazie alla registrazione della indicazione terapeutica rara, si osserva quanto segue.

578. Secondo l'AIFA, la registrazione del farmaco orfano conseguita attraverso il Progetto CDCA è stata in sé socialmente utile, ma non è sufficiente, né sotto il profilo delle risorse utilizzate né dell'effettivo il risultato raggiunto, per giustificare i prezzi richiesti dall'impresa dominante per la vendita del farmaco orfano in Italia (cfr. par. 198 *supra*), in quanto la registrazione del farmaco orfano si è basata “*esclusivamente su studi retrospettivi e dati di letteratura*”⁵⁷³.

579. Oltre al fatto che l'attività svolta da Leadiant si è basata in maniera significativamente preponderante su attività diverse dall'innovazione, preme sottolineare altresì che la registrazione dell'indicazione terapeutica, pur comportando in sé degli indubbi benefici per i pazienti, non può comunque condurre ad affermare, come fa la Parte, che Leadiant avrebbe per prima dimostrato formalmente l'efficacia e la sicurezza del farmaco e il suo profilo di rischio/beneficio. Al contrario, dato che essa, seppure per ragioni comprensibili, non ha svolto studi prospettici controllati con placebo, il profilo di efficacia e sicurezza e di rischio/beneficio del CDCA nel trattamento della CTX è tuttora scientificamente non completamente noto. Ciò è quanto afferma peraltro l'esperto consultato dall'impresa dominante, il quale ha dichiarato nella propria opinione che “*In fact, comprehensive evidence [...] was not even established at the time the MA was granted*”⁵⁷⁴. D'altronde, non si spiegherebbe altrimenti perché la Commissione europea abbia concesso l'AIC del farmaco orfano “in circostanze eccezionali” (cfr. par. 155 *supra*), laddove peraltro la maggior parte dei farmaci orfani viene autorizzata con un'AIC “piena”⁵⁷⁵. Il rilascio condizionato del titolo amministrativo, infatti, è volto proprio a monitorare nel tempo l'efficacia e la sicurezza del farmaco, dato che al momento dell'attribuzione dell'AIC questo non era stato dimostrato.

580. In questa medesima direzione vanno le valutazioni del Ministero della Salute olandese, il quale ha ritenuto che il prezzo annuo di 160.000-220.000

⁵⁷³ V. docc. 78.77 e 78.79, all.

⁵⁷⁴ V. doc. 138.4.13.

⁵⁷⁵ V. doc. 138.4.13.

euro, pari a 14.000-20.000 a confezione, proposto da Leadiant alle assicurazioni sanitarie nel 2017 per l'acquisto del farmaco orfano fosse sproporzionato rispetto all'effettivo investimento in innovazione effettuato nel caso di specie. Le attività svolte dall'impresa dominante ai fini della registrazione del farmaco orfano sono state considerate utili ma non "rivoluzionarie" sul piano terapeutico (cfr. par. 183 *supra*).

581. Tale circostanza è stata espressa in maniera ancora più chiara dalla *Commission de la transparence* della *Haute Autorité de Santé*, la quale ai fini dell'individuazione del valore terapeutico aggiunto del *CDCA Leadiant*®, ha rilevato che i dati sull'efficacia presentata dall'impresa dominante erano molto limitati e poco robusti, poiché basati sull'analisi retrospettiva delle cartelle cliniche di alcuni gruppi di pazienti trattati con farmaci a base di CDCA con risultati discordanti sui criteri clinici sintomatici, e che i dati sui criteri di morbilità e mortalità clinica e nonché i dati comparativi fossero assenti⁵⁷⁶. Tanto è vero che, come già illustrato, la *Commission* ha stabilito che il farmaco orfano ha un valore terapeutico aggiunto basso e non ha apportato alcun miglioramento o ha apportato un miglioramento non significativo dal punto di vista terapeutico rispetto al passato, meritevole di un prezzo di rimborso pari al 30% del prezzo negoziato, ovvero a [4.000-5.000] euro a confezione⁵⁷⁷.

582. Si noti che il prezzo rimborsato stabilito dalle autorità francesi possiede un ordine di grandezza analogo a quello che l'AIFA ha dichiarato in corso di istruttoria essere il prezzo concedibile all'impresa dominante per la vendita del *CDCA Leadiant*® nel mercato italiano (ovvero superiore al prezzo di 3.400/3.600 euro a confezione pagato dalle ASL per l'importazione dello *Xenbilox*® tra il 2016 e il 2017 del 10% al massimo) (cfr. parr. 116 e 217 *supra*).

583. Preme sottolineare altresì che i livelli di prezzo individuati dai due regolatori nazionali risultano superiori anche a quelli individuati sulla base della valutazione espressa dalla domanda nel 2008 e nel 2014 circa l'adeguata remunerazione da attribuire al farmaco orfano. Le ricerche di mercato condotte nel 2008 indicavano, infatti, che il prezzo del farmaco orfano ritenuto

⁵⁷⁶ Cfr. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2865403/fr/chenodeoxycholic-acid-leadiant-acide-chenodesoxychologique-medicament-a-base-d-acides-biliaires.

⁵⁷⁷ V. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/chenodeoxycholic_acid_leadiant_11072018_ct16384_transcription.pdf; https://www.has-sante.fr/jcms/c_2865403/fr/chenodeoxycholic-acid-leadiant-acide-chenodesoxychologique-medicament-a-base-d-acides-biliaires; http://www.codage.ext.cnams.fr/codif/bdm_it/fiche/index_fic_ucd.php?p_code_cip=9426887&p_site=AME LI.

“ragionevole” fosse pari a 1.327 euro a confezione (cfr. par. 102 *supra*). Anche le ricerche di mercato commissionate da Leadiant nel 2014 indicavano, invero, che in Italia la comunità medica e la domanda ritenevano che il prezzo “ragionevole” per un farmaco a base di CDCA registrato per la cura della CTX potesse aggirarsi intorno ai 1.300-1.800 euro a confezione, ovvero dunque un prezzo allineato a quello già individuato nel 2008. Sia il prezzo di introduzione del *CDCA Leadiant*® sul mercato italiano sia il prezzo successivamente negoziato con AIFA, dunque, si collocano su livelli significativamente distanti dalla valutazione che la domanda del farmaco aveva effettuato.

584. Peraltro Leadiant era consapevole che il prezzo richiesto andasse ben oltre quella che poteva essere considerata un’adeguata remunerazione economica dell’attività svolta (“*Sigma Tau want to increase the monthly treatment cost of Xenbilox® and have already introduced some price increases but there are some concerns regarding a potential back-lash from treating clinicians*”⁵⁷⁸), e i suoi timori si sono concretizzati in tutta la loro evidenza nel momento in cui il farmaco è stato introdotto sul mercato domestico al prezzo *ex factory* di 15.506,93 euro a confezione. La reazione dei medici curanti è stata, infatti, estremamente negativa, dato che già il prezzo dello *Xenbilox*® era stato ritenuto inappropriato⁵⁷⁹. Essi hanno, invero, definite il prezzo come “*estremamente oneroso*” e “*inammissibile*”⁵⁸⁰ (cfr. par. 139 *supra*).

iv) La qualificazione del comportamento di Leadiant come abuso di posizione dominante

585. Alla luce di quanto precede si ritiene che Leadiant, sfruttando la propria posizione dominante vantata nel mercato domestico della produzione e vendita di farmaci a base di CDCA per la cura della CTX, abbia violato l’articolo 102, lett. *a*), del TFUE, attraverso l’imposizione di prezzi non equi per la vendita al SSN del farmaco orfano denominato *CDCA Leadiant*®.

586. Tale condotta illecita è stata posta in essere attraverso una complessa e articolata strategia, di tipo commerciale e regolatorio, che include anche un comportamento dilatorio e ostruzionistico adottato nei confronti dell’AIFA in sede di negoziazione del prezzo del farmaco orfano.

⁵⁷⁸ V. doc. 78.71.

⁵⁷⁹ V. doc. 78.124 (“*Given that all companies need t/o make money (no doubt on that), the x1k increment is not perceived as “fair” toward the investments (retrospective study in Siena and production upgrade, that he wasn’t even aware of) - A second increment with change to Leadiant will sound even more inappropriate*”).

⁵⁸⁰ V. docc. 22.7.68, 22.7.69, 28.2.121, 28.2.136, 28.2.140, 28.2.141, 28.2.189, 28.2.191, 78.89, 78.98, 78.122, 78.158, 78.213, 78.286, 78.347, 78.350, 78.367.

587. Tale abuso ha direttamente arrecato un danno economico al SSN, generato dall'acquisto di un farmaco ad un prezzo ingiustificatamente gravoso. Leadiant si è difesa sul punto affermando che il *budget* del farmaco è assolutamente trascurabile e che, nel corso della procedura di negoziazione, si è impegnata con l'AIFA e con le ASL a restituire ogni differenza tra il prezzo praticato nelle more del raggiungimento di un accordo e il prezzo che sarebbe stato successivamente negoziato con l'Agenzia. Tuttavia, al riguardo si osserva che questo impegno è usuale nelle contrattazioni tra imprese farmaceutiche e l'AIFA e nulla dice in relazione alla non volontà di Leadiant di arrecare un danno al SSN, poiché l'ammontare del differenziale di prezzo da restituire sarebbe dipeso dal livello del prezzo negoziato.

588. Si osserva, per contro, che l'elevato eccesso ottenuto da Leadiant rispetto al valore economico del farmaco orfano, a prescindere dalla limitatezza del *budget* dello stesso, ha determinato un effetto diretto sulle limitate risorse del SSN destinate alla spesa farmaceutica.

v) *L'imputabilità del comportamento alle società del gruppo Leadiant*

589. La documentazione agli atti dà conto dell'esistenza di una complessa strategia che ha visto il coinvolgimento, nelle diverse fasi e nei vari tasselli che la compongono, delle imprese appartenenti al gruppo Leadiant: Leadiant Biosciences Ltd., Leadiant GmbH, Sigma tau Arzneimittle GmbH in liquidazione, Leadiant Biosciences S.p.A. e dell'attuale capogruppo Essetifin S.p.A., e che ha permesso la realizzazione della condotta abusiva oggetto di esame. Ai fini della valutazione dell'elemento soggettivo dell'illecito è necessario verificarne l'imputabilità alle suddette società.

590. In primo luogo, emerge che la condotta abusiva, consistente nell'imposizione di prezzi ingiustificatamente gravosi per la vendita del *CDCA Leadiant®* al SSN, nell'ambito della procedura di negoziazione del prezzo di tale farmaco con l'AIFA, è stata posta in essere da Leadiant Biosciences Ltd..

591. La condotta abusiva appare imputabile anche alla società capogruppo Essetifin S.p.A., in virtù del fatto che quest'ultima controlla interamente Leadiant Biosciences Ltd.. Sulla scorta di una giurisprudenza ormai costante, si ritiene che *“il comportamento di una controllata può essere imputato alla società controllante qualora, pur avendo personalità giuridica distinta, tale controllata non determini in modo autonomo la sua linea di condotta sul mercato, ma si attenga, in sostanza, alle istruzioni che le vengono impartite*

dalla controllante, in considerazione, segnatamente, dei vincoli economici, organizzativi e giuridici che intercorrono tra le due entità giuridiche”⁵⁸¹. Sul punto, la giurisprudenza ha altresì stabilito che “la società controllante e la propria controllata fanno parte di una stessa unità economica e costituiscono una sola impresa, e pertanto ben potranno infliggersi ammende alla società controllante anche senza la necessità di dimostrare l’implicazione personale di quest’ultima nell’infrazione”⁵⁸².

592. Più in dettaglio, “nella particolare ipotesi in cui una società controllante detenga la totalità o la quasi totalità del capitale della sua controllata che ha commesso un’infrazione alle norme in materia di concorrenza dell’Unione, sussiste una presunzione relativa secondo cui tale società controllante esercita effettivamente un’influenza determinante nei confronti della sua controllata. [...] Siffatta presunzione implica, salvo la sua inversione, che l’esercizio effettivo di un’influenza determinante da parte della società controllante sulla propria controllata sia considerato accertato e autorizza la Commissione a ritenere la prima responsabile del comportamento della seconda, senza dover fornire prove supplementari”⁵⁸³.

593. In definitiva, in applicazione dei principi sopra richiamati in tema di imputabilità delle condotte anticoncorrenziali – con particolare riferimento alla presunzione relativa di esercizio effettivo di un’influenza determinante della società controllante nei confronti della sua controllata, derivante dalla detenzione della totalità del capitale sociale – nonché alla luce delle evidenze fattuali richiamate, si ritiene che la condotta sopra descritta debba essere imputata a Lediand Biosciences Ltd. e alla capogruppo Essetifin S.p.A..

VI. IL PREGIUDIZIO AL COMMERCIO INTRACOMUNITARIO

594. Le condotte contestate rientrano nell’ambito di applicazione della normativa unionale in materia di concorrenza e, segnatamente, nell’ambito

⁵⁸¹ Si veda Corte Giust. UE, 14 luglio 1972, in causa 48/69, *Imperial Chemical Industries c. Commissione*; 16 novembre 2000, in causa C-294/98 P, *Metsä-Serla e a. c. Commissione*; 29 marzo 2011, nelle cause C-201/09 P e C-216/09 P, *ArcelorMittal Luxembourg c. Commissione e Commissione c. ArcelorMittal Luxembourg e a.*; 26 novembre 2013, in causa C-50/12 P, *Kendrion c. Commissione*; 10 aprile 2014, nelle cause riunite da C-231/11P a C-233/11 P, *Commissione e a. c. Siemens Österreich e a.*; 8 maggio 2014, in causa C-414/12P, *Bolloré c. Commissione*; 24 giugno 2015, nelle cause C-293/13P e C-294/13 P, *Fresh Del Monte Produce Inc. c. Commissione*; 27 aprile 2017, in causa C-516/15 P, *Akzo Nobel NV, Akzo Nobel Chemicals GmbH, Akzo Nobel Chemicals BV c. Commissione*.

⁵⁸² V. TAR Lazio, 10 marzo 2016, sent. n. 3077, nel caso I759 - *Forniture Trenitalia (Firema Trasporti SpA)*.

⁵⁸³ In particolare, v. Corte Giust. UE, *Akzo Nobel*, cit.

dell'articolo 102 del TFUE, relativo al divieto di abuso di posizione dominante, essendo potenzialmente idonee a pregiudicare il commercio intracomunitario. Ai sensi della *Comunicazione della Commissione europea, recante le Linee direttrici la nozione di pregiudizio al commercio tra Stati membri di cui agli articoli 81 e 82 del trattato*⁵⁸⁴, il concetto di pregiudizio al commercio tra Stati membri deve essere interpretato tenendo conto dell'influenza diretta o indiretta, reale o potenziale, sui flussi commerciali tra gli Stati membri.

595. Tanto considerato, l'abuso in oggetto interessa farmaci distribuiti in tutto il territorio della Repubblica Italiana e, quindi, corrispondente a una parte significativa del mercato europeo. L'abuso posto in essere da Leadiant è quindi idoneo per sua stessa natura a ostacolare l'integrazione economica perseguita dall'ordinamento dell'Unione europea.

596. Pertanto, sulla base di quanto precede, si ritiene che tale abuso è da ritenersi suscettibile di pregiudicare il commercio fra gli Stati membri e che le condotte ascrivibili alla Parte assumono rilevanza ai sensi dell'articolo 102 del TFUE.

VII. GRAVITÀ E DURATA DELL'INFRAZIONE

597. L'articolo 15, comma 1, della legge n. 287/90, prevede che l'Autorità, nei casi di infrazioni gravi, tenuto conto della loro gravità e durata, disponga l'applicazione di una sanzione amministrativa pecuniaria fino al dieci per cento del fatturato realizzato dall'impresa dominante responsabile dell'infrazione nell'ultimo esercizio, considerate la gravità e la durata della stessa infrazione.

598. Secondo la consolidata giurisprudenza eurounitaria e nazionale⁵⁸⁵, per valutare la gravità di un'infrazione si deve tenere conto di diversi fattori il cui carattere e la cui importanza variano a seconda del tipo di infrazione e delle circostanze particolari della stessa. Tra tali fattori rilevano principalmente la natura dei comportamenti contestati, nonché il contesto nel quale le infrazioni sono state attuate.

⁵⁸⁴ Pubblicata su GUCE C 101, 27.4.2004, p. 81–96.

⁵⁸⁵ Cfr., *ex multis*, Consiglio di Stato, sentenze nn. 896 del 9 febbraio 2011 e 5171 e 5172 del 16 settembre 2011, in relazione al caso I694 - *Listino prezzi della pasta*; Corte di Giustizia, sentenza del 15 luglio 1970, C-45/69, *Boehringer Mannheim GmbH c. Commissione*, in Raccolta 1970, p. 769, punto 53. Tale ultima sentenza è stata ripresa e precisata dalla Corte di Giustizia nella sentenza del 7 giugno 1983, cause riunite C-100-103/80, *Musique Diffusion Francaise*, in Raccolta 1983, p. 1825, nonché nella sentenza del 9 novembre 1983, C-322/81, *Michelin*, in Raccolta 1983, p. 3461.

599. Quanto alla natura delle condotte in esame, si osserva che Leadiant ha posto in essere un abuso di sfruttamento delle limitate risorse del Servizio Sanitario Nazionale, consistente nell'imposizione di prezzi ingiustificatamente gravosi per la vendita del *CDCA Leadiant*® al SSN.

600. In relazione al contesto, si osserva che l'imposizione di un prezzo eccessivo è stata realizzata attraverso un'articolata strategia, scientemente pianificata e pervicacemente perseguita per lungo tempo, di cui Leadiant si è avvalsa in sede negoziale per indebolire l'AIFA, riuscendo così ad ottenere un prezzo di rimborso estremamente elevato e sproporzionato rispetto ai costi sostenuti.

601. Leadiant Biosciences Ltd. è, d'altronde, un operatore che dispone delle conoscenze giuridiche ed economiche necessarie per conoscere il carattere illegittimo della propria condotta e le conseguenze che ne derivano dal punto di vista della concorrenza. Si deve infatti considerare che, per costante giurisprudenza, perché una condotta si possa considerare intenzionale, non è necessario che l'impresa che la pone in essere sia stata conscia di trasgredire tali norme, ma è sufficiente che essa non potesse ignorare lo scopo del proprio comportamento⁵⁸⁶.

602. Nel caso di specie, non solo Leadiant Biosciences Ltd. non poteva ignorare il carattere illegittimo della propria condotta e le conseguenze che ne derivano, ma l'attività istruttoria ha dimostrato che essa ha intenzionalmente posto in essere il proprio comportamento.

603. Nella fattispecie in esame assume altresì rilievo il fatto che l'imposizione di prezzi ingiustificatamente gravosi abbia riguardato un farmaco privo di alternative terapeutiche, destinato alla cura di una patologia ultra-rara e che conduce alla morte.

604. L'obiettivo perseguito dall'impresa dominante è stato peraltro pienamente raggiunto, posto che Leadiant Biosciences Ltd. a seguito della negoziazione con l'AIFA ha ottenuto e effettivamente applicato un prezzo che le analisi condotte hanno dimostrato essere ingiustificatamente oneroso. La condotta ha, dunque, prodotto degli effetti concreti.

605. Considerate le circostanze sopra richiamate, l'abuso di posizione dominante posto in essere da Leadiant Biosciences Ltd. deve considerarsi molto grave e le argomentazioni di Parte addotte a dimostrazione della non gravità della condotta, che ripropongono le difese avanzate per invocare

⁵⁸⁶ Cfr. Corte di giustizia UE 8 novembre 1983, IAZ punto 35; Tribunale CE 6 aprile 1995 causa T-141/89, Trefileurope, punto 176 e 14 maggio 1998, causa T310/94 Gruber Weber, punto 259; 12 luglio 2001, British Sugar, punto 127.

l'equità del prezzo del *CDCA Leadiant*®, non sono suscettibili di revocare in dubbio tali conclusioni.

606. Relativamente alla durata della condotta contestata – e in particolare, sull'inizio di quest'ultima – essa può essere fatta risalire al 15 giugno 2017, ovvero a quando Leadiant, con la presentazione all'AIFA della richiesta di rimborsabilità e di classificazione del *CDCA Leadiant*® al prezzo *ex factory* di 15.506,93 euro a confezione, ha potuto negoziare e applicare, grazie ad una strategia preparatoria dell'abuso ideata molto tempo prima e pervicacemente perseguita, un prezzo ingiustificatamente gravoso.

607. L'infrazione è tuttora in corso. Infatti, il prezzo *ex factory* negoziato con AIFA nel dicembre 2019, retroattivamente applicato dal 15 giugno 2017 fino ad oggi, per il rimborso del *CDCA Leadiant*® da parte del SSN, pari a [5.000-7.000] euro a confezione, risulta ingiustificatamente gravoso sulla base dell'attività istruttoria condotta.

VIII. QUANTIFICAZIONE DELLA SANZIONE

608. Una volta accertate la gravità e la durata delle infrazioni poste in essere da Leadiant Biosciences Ltd., ai fini dell'individuazione dei criteri di quantificazione, occorre tenere presente quanto previsto dall'articolo 11 della legge n. 689/1981, come richiamato dall'articolo 31 della legge n. 287/90, nonché i criteri interpretativi enucleati nelle “*Linee Guida sulla modalità di applicazione dei criteri di quantificazione delle sanzioni amministrative pecuniarie irrogate dall'Autorità in applicazione dell'articolo 15, comma 1, della legge n. 287/90*” (di seguito, “Linee Guida”), deliberate dall'Autorità il 22 ottobre 2014.

609. Per quanto riguarda il fatturato rilevante ai fini della sanzione, le Linee Guida sulle sanzioni dell'Autorità prevedono che le sanzioni “*debbano essere calcolate a partire dal valore delle vendite dei beni o servizi oggetto, direttamente o indirettamente, dell'infrazione, realizzate dall'impresa nel mercato/i rilevante/i nell'ultimo anno intero di partecipazione alla stessa infrazione (di seguito, valore delle vendite)*” (punti 8 e 9). Nel caso di specie, tale valore è costituito dal valore delle vendite realizzate da Leadiant in Italia per il farmaco *CDCA Leadiant*® nell'anno 2021, pari a [2-3 milioni di] euro.

610. Ai fini della determinazione dell'importo base della sanzione, al valore delle vendite come sopra determinato è applicata una percentuale determinata in base alla gravità dell'infrazione, per la quale si rinvia integralmente a quanto rappresentato alla sezione VII. Secondo le Linee Guida, in particolare,

tale percentuale deve essere fissata a un livello che può raggiungere il 30% del valore delle vendite, “*in funzione del grado di gravità della violazione*” (punto 11).

611. Ai sensi del punto 14 delle Linee Guida e dei criteri ivi previsti, e sulla base di quanto esposto ai parr. 599-605 *supra* circa la gravità della fattispecie, la percentuale dell’importo-base sanzionatorio va collocata al [20-25%] del valore delle vendite realizzate da Leadiant in Italia per il farmaco CDCA *Leadiant*® nell’anno 2021. Ne risulta un importo pari a [500.000-600.000] euro.

612. L’ammontare così ottenuto deve essere moltiplicato per la durata dell’infrazione. Nel caso di specie, sulla base di quanto esposto *supra* ai parr. 606-607, questa risulta essere pari a 4 anni, 11 mesi e 2 giorni. Pertanto, l’importo-base è stato calcolato utilizzando “4,922222” quale fattore moltiplicativo dell’ammontare di cui al par. 611 *supra*, e si è così ottenuto un importo di [2-3 milioni di] euro.

613. Al fine di conferire al potere sanzionatorio dell’Autorità il necessario carattere di effettiva deterrenza, con specifico riferimento alle più gravi restrizioni della concorrenza, indipendentemente dalla loro durata e dalla loro effettiva attuazione, si ritiene opportuno, ai sensi del punto 17 delle Linee Guida, inserire nell’importo base un ammontare supplementare del [20-25%] del valore delle vendite dei beni o servizi oggetto dell’infrazione (c.d. *entry fee*), ovvero pari a [600.000-700.000] euro. Nello specifico, si ritiene che tale ammontare supplementare si giustifichi proprio in considerazione della particolare gravità dell’infrazione commessa da Leadiant, data l’accertata preordinazione della condotta (cfr. sez. V.4 e V.5.1. *supra*) e la natura salvavita del farmaco (cfr. par. 478 *supra*).

614. Nel caso di specie l’importo della sanzione, così come fin qui determinato, dovrebbe essere aumentato ai sensi del punto 25 delle Linee Guida, in considerazione del fatto che l’impresa responsabile dell’infrazione ha realizzato nell’ultimo esercizio chiuso anteriormente alla notificazione della diffida un fatturato totale a livello mondiale particolarmente elevato rispetto al valore delle vendite dei beni o servizi oggetto dell’infrazione.

615. Tuttavia, in considerazione del fatto che l’effettiva deterrenza specifica risulta, nel caso di specie, garantita anche dalle iniziative procedimentali assunte dalle altre autorità nazionali di concorrenza ai sensi dell’art. 102, lett. a), TFUE nei confronti di Leadiant (cfr. par. 14 *supra*), e della opportunità di un coordinamento sul piano sanzionatorio tra le autorità procedenti che garantisca che il complesso delle sanzioni imposte sia

proporzionale alla gravità delle infrazioni commesse, si ritiene di non applicare il descritto incremento di sanzione, seppure la fattispecie ricada tra quelle meritevoli di tale incremento.

616. Alla luce di tutto ciò, l'importo finale della sanzione è fissato nella misura di 3.501.020 euro, la quale, così determinata, non supera il massimo edittale, di cui all'articolo 15, comma 1, della l. n. 287/1990.

617. Da ultimo si ritiene che, ai sensi del punto 32 delle Linee Guida, il quale prevede che “[n]el caso in cui all'infrazione abbiano preso parte più società appartenenti al medesimo gruppo, l'Autorità può irrogare la sanzione in solido a tali società”, e data l'imputabilità della violazione posta in essere da Leadiant Biosciences Ltd. anche a Essetifin S.p.A., in virtù del descritto rapporto di controllo tra di esse esistenti, tali imprese sono responsabili in solido per il pagamento della sanzione come più sopra calcolata.

Tutto ciò premesso e considerato;

DELIBERA

a) che le società Leadiant Biosciences Ltd. e Essetifin S.p.A. hanno imposto prezzi ingiustificatamente gravosi per la vendita al SSN dell'*Acido Chenodeossicolico Leadiant®*, utilizzato per la cura della malattia rara denominata xantomatosi cerebrotendinea, in violazione dell'articolo 102 del Trattato sul Funzionamento dell'Unione europea;

b) che le società Leadiant Biosciences Ltd. e Essetifin S.p.A. pongano in essere ogni adempimento volto alla definizione di prezzi non ingiustificatamente gravosi con riferimento all'*Acido Chenodeossicolico Leadiant®* e si astenga in futuro dal porre in essere comportamenti analoghi a quelli oggetto dell'infrazione accertata al punto a);

c) che le società Leadiant Biosciences Ltd. e Essetifin S.p.A. entro sessanta giorni dalla notifica del presente provvedimento diano comunicazione all'Autorità delle iniziative poste in essere per ottemperare a quanto richiesto dalla precedente lettera b), trasmettendo specifica relazione scritta;

d) di irrogare, in solido, alle società Leadiant Biosciences Ltd. e Essetifin S.p.A. una sanzione amministrativa pecuniaria complessiva pari a 3.501.020,13 (tremilionicinquecentounmilaventi/13).

Per i professionisti aventi sede legale in Italia, la sanzione amministrativa irrogata deve essere pagata entro il termine di novanta giorni dalla notificazione del presente provvedimento, utilizzando i codici tributo indicati nell'allegato modello F24 con elementi identificativi, di cui al Decreto Legislativo n. 241/1997. Il pagamento deve essere effettuato telematicamente con addebito sul proprio conto corrente bancario o postale, attraverso i servizi di *home-banking* e CBI messi a disposizione dalle banche o da Poste Italiane S.p.A., ovvero utilizzando i servizi telematici dell'Agenzia delle Entrate, disponibili sul sito *internet www.agenziaentrate.gov.it*.

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

Per i professionisti aventi sede legale in uno Stato estero, la sanzione amministrativa irrogata deve essere pagata entro il termine di novanta giorni, tramite bonifico (in euro) a favore del Bilancio dello Stato, utilizzando il codice IBAN IT04A0100003245348018359214 (codice BIC: BITAITRRENT), che corrisponde alla terna contabile 18/3592/14.

Decorso il predetto termine, per il periodo di ritardo inferiore ad un semestre, devono essere corrisposti gli interessi di mora nella misura del tasso legale a decorrere dal giorno successivo alla scadenza del termine del pagamento e sino alla data del pagamento. In caso di ulteriore ritardo nell'adempimento, ai sensi dell'articolo 27, comma 6, della legge n. 689/81, la somma dovuta per la sanzione irrogata è maggiorata di un decimo per ogni semestre a decorrere dal giorno successivo alla scadenza del termine del pagamento e sino a quello in cui il ruolo è trasmesso al concessionario per la riscossione; in tal caso la maggiorazione assorbe gli interessi di mora maturati nel medesimo periodo.

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

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

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

Avverso il presente provvedimento può essere presentato ricorso al TAR del Lazio, ai sensi dell'articolo 135, comma 1, lettera *b*), del Codice del processo amministrativo (Decreto Legislativo 2 luglio 2010, n. 104), entro sessanta giorni dalla data di notificazione del provvedimento stesso, fatti salvi i maggiori termini di cui all'articolo 41, comma 5, del Codice del processo amministrativo, ovvero può essere proposto ricorso straordinario al Presidente della Repubblica, ai sensi dell'articolo 8 del Decreto del Presidente della Repubblica 24 novembre 1971, n. 1199, entro il termine di centoventi giorni dalla data di notificazione del provvedimento stesso.

IL SEGRETARIO GENERALE
Guido Stazi

IL PRESIDENTE *f.f.*
Michele Ainis