

Studio Legale Muccio

PIAZZA DI PORTA MAGGIORE, 4 - 40138 BOLOGNA
TEL. 051 - 34.31.24 FAX 051 - 63.60.217
e-mail : studiolegalemuccio@yahoo.it

All'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato

Piazza G. Verdi, 6/a - 00198 ROMA

Oggetto : Esposto per violazione dell'art. 2 della L. 287/90 da parte delle Società Novartis e Roche.

* * *

L'esponente AIUDAPDS Associazione Italiana Unità Dedicare Autonome Private di Day Surgery in persona del suo Presidente Dott. Giorgio Celli, con sede in Rimini, Via Settembrini 17/A, Cod. Fisc.: 92042520376, il quale espone in proprio e altresì attraverso mandato conferito all'Avv. Gian Carlo Muccio e all'Avv. Giorgio Muccio del Foro di Bologna; e si domicilia per ogni comunicazione presso lo Studio dei medesimi in 40138 Bologna, Piazza di Porta Maggiore n. 4.

* * *

Premesso

1) In Italia esistono in commercio vari farmaci utilizzabili per due forme di degenerazione maculare: la degenerazione maculare correlata all'età (senile) ovvero non correlata all'età (cioè correlata ad altri fattori: principalmente il diabete). Entrambe sono gravi patologie che portano, se non tempestivamente curate, chi ne è affetto, alla cecità.

I farmaci utilizzati per trattare tali patologie sono, in "classe H": il *Lucentis* (della Casa Farmaceutica Novartis); l'*Avastin* (della casa Farmaceutica Roche); il *Macugen* (della Casa Farmaceutica Pfizer); quest'ultimo considerato dai medici oculisti generalmente meno efficace e avente un prezzo elevato come quello, secondo quanto vedremo in seguito, di Lucentis.

2) Mentre *Lucentis* e *Macugen* sono farmaci registrati per la degenerazione maculare correlata all'età (ON-LABEL), e sono rimborsati dal SSN con limitazioni connesse al loro prezzo (il rimborso è limitato ad un solo occhio purchè vi sia una visione superiore a 2/10), l'*Avastin* (pur essendo, come vedremo, sino a tempi recenti, rimborsato dal SSN senza limitazioni per la sola maculopatia NON correlata all'età (e cioè non senile) è farmaco NON registrato (OFF-LABEL) per trattamenti oculistici in genere (essendo farmaco chemioterapico per la cura di vari tipi di carcinoma- **doc.1**).

Recente studio multicentrico, ha comparato *Avastin* e *Lucentis* (**doc.2**), dimostrando che i rischi di complicanze e di benefici clinici tra i due farmaci sono sostanzialmente equivalenti (e comunque tra loro bilanciati).

Il fatto peraltro era già noto, tanto che AIFA ha previsto (oltre a quanto si dirà in seguito) la rimborsabilità di *Avastin* in tutte le degenerazioni maculari, compresa quella correlata all'età, purchè già trattata con *Avastin* prima della registrazione del *Lucentis* e *Macugen* (doc. n. 1).

Mentre il farmaco "*Lucentis*", commercializzato dalla Novartis (utilizzabile e rimborsato per la degenerazione maculare correlata all'età), ha un costo (ufficiale, per quanto risulta dalla documentazione accessibile sul sito di Aifa) di € 1.724,68 € a fiala (**doc. 3**), il farmaco dal nome commerciale "*Avastin*" della Roche ha oggi un costo approssimativo di € 21 a fiala (per l'esattezza il prezzo della fiala di *Avastin*, per quanto risulta sul sito di Aifa, è di € 504,62 –doc. n. 4- ma, poiché il trattamento oculistico la dose di principio attivo è minore, da un'unica fiala è possibile ottenere, mediante diluizione effettuata presso farmacie specializzate, un numero di fiale che portano, appunto, ad un costo unitario di € 21 per fiala).

3) L'Avastin però, in caso di degenerazione maculare correlata all'età (salvo l'eccezione di cui si è detto), non solo non è rimborsato dal SSN ma, come si vedrà, di esso ne è impedito l'utilizzo da parte del medico (impedimento, come pure vedremo sub 14 e segg., recentemente è stato ulteriormente e "inspiegabilmente" aggravato).

Tale situazione dipende dal disposto normativo di cui alla Legge 94/98 (cosiddetta "Legge Di Bella" dal nome del medico ideatore della multiterapia contro il cancro con farmaci non autorizzati a tale scopo) che, all'art. 3 prevede: "*Il medico, nel prescrivere una specialità medicinale, o altro medicinale prodotto industrialmente, si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della sanità*". In altri termini, perchè la somministrazione del farmaco sia lecitamente effettuata per una determinata patologia per cui esiste già un medicinale registrato la casa farmaceutica che produce tale farmaco deve chiedere all'AIFA che l'uso di esso farmaco, sia autorizzato per quella patologia.

Ai sensi del comma successivo di detto art. 3, quando il farmaco è efficace anche per il trattamento di ulteriori patologie rispetto a quelle autorizzate da AIFA (che sono solo quelle richieste dalla casa farmaceutica ad AIFA) l'utilizzo del farmaco è effettuato legittimamente se ed in quanto:

- vi siano studi scientifici concordi circa l'efficacia del farmaco;

- vi sia consenso informato al trattamento da parte del paziente all'uso del farmaco off-label;
- non esistano altri tipi di trattamento o farmaci autorizzati altrettanto efficaci per il trattamento;

in questi concorrenti casi il medico, sotto la propria responsabilità, può, secondo quanto oggi previsto, legittimamente e lecitamente utilizzare il farmaco per tali ulteriori scopi.

La mancanza anche di uno solo dei suddetti requisiti comporta l'illegittimo utilizzo del farmaco, con conseguenti effetti penali e civili, in caso di evento dannoso, compresa la negata copertura risarcitoria da parte dell'assicurazione per RCT professionale (o per cosiddetta "mal pratica"), sia per il medico, sia per la struttura sanitaria (ai sensi dell'art. 1218 c.c.) ove viene effettuato il trattamento, ciò dal momento che la somministrazione di tale farmaco deve essere effettuata in sala adibita alla chirurgia (essendo necessario garantire un ambiente sterile dato che la via di somministrazione –mediante iniezione intraoculare- dei due farmaci, comporta di per sé -indipendentemente dal farmaco utilizzato- il rischio di endoftalmiti, patologie che possono portare di per sé alla cecità).

Nel caso in questione, poiché *Novartis* ha ottenuto, per quel che risulta, legittimamente, la registrazione per il *Lucentis* (dal costo ufficiale –si ripete- di € **1.724,68** a fiala) per la degenerazione maculare correlata all'età, **mentre Roche, invece, non ha richiesto la registrazione** per l'uso oftalmico di detta patologia dell'*Avastin* (dal costo approssimativo –ripetesi- di 21 € a fiala), tale secondo farmaco non è comunque legittimamente utilizzabile dal medico, stante l'utilizzabilità del primo, altrettanto efficace.

4) Si tratta, con evidenza, di una “perdurante anomalia”, del tutto contraria all'interesse pubblico, sia in termini di spesa sia in termini di appropriatezza terapeutica.

E' ben legittimo ricavare che ciò dipenda da intese intervenute tra le predette Case farmaceutiche Novartis e Roche, in violazione dell'art. 2 della L. 287/90, in particolare del suo 2° comma e ancora più in particolare in relazione a quanto previsto alle lettere a-b-d; tanto più che, per quanto risulta, il principio attivo del farmaco *Lucentis* di Novartis è una semplice derivazione del principio attivo di *Avastin* di proprietà di Roche.

Si noti a questo proposito che entrambi i farmaci erano stati prodotti in origine da un'altra casa farmaceutica (la Genentech), poi acquistata nel marzo del 2009 dalla Roche stessa (doc. **n. 5**).

5) E' altresì legittimo ritenere che la cessione del predetto principio attivo, sia stata subordinata ad **accordi restrittivi** della concorrenza in violazione della ripetuta L. 287/90 e comunque dei limiti posti dall'art. 2596 c.c..

6) Risulta altresì, dalla lettura di Riviste economiche internazionali, che la Società Novartis dispone di una partecipazione significativa nella proprietà azionaria di Roche S.p.A (almeno di 1/3 **-doc. 6**).

7) Si noti che, in precedenza, una diversa Associazione ("Federanziani") si era rivolta alle due suddette Case farmaceutiche e, per conoscenza e per quanto di competenza, anche ad AIFA -Agenzia Italiana del Farmaco presso il Ministero della Salute-; segnalando la grave anomalia in questione; e chiedendo in particolare

- a **Roche** di attivare nei tempi più rapidi il procedimento per inserire nella stessa scheda tecnica e nel foglio illustrativo che accompagna la specialità *Avastin*, l'indicazione terapeutica delle maculopatie in genere e in particolare della maculopatia senile;
- alle stesse Società, **Novartis e Roche** di dismettere intese (definite "eventuali" all'epoca), che sarebbero (ora deve dirsi -sono-) dannose per gli utenti.

8) Si chiedeva anche che l'Agenzia Aifa, si attivasse per quanto di sua responsabilità e sempre nei tempi più rapidi, perché fosse formalizzato e agevolato il completamento della registrazione, della scheda tecnica e del foglio illustrativo di *Avastin*, nel senso suddetto.

9) Con quella lettera (doc. n. 7) si preannunciava che la segnalazione a quelle due Società e Aifa veniva effettuata ai sensi del comma 5 dell'art. 140 del Dlgs 206/05 riservando di dare avvio a procedura giudiziale ex art. 140 e 141 bis del predetto Dlgs; inoltre di azione nei confronti della stessa Agenzia Aifa secondo le apposite procedure di legge (ex art. 21 bis L. 287/90).

10) Pervenivano dalle due Case farmaceutiche le risposte che si allegano (Federanziani ha rinunciato a proseguire nelle preannunciate azioni soltanto la loro prevedibile onerosità e però ha autorizzato la messa a disposizione a codesta Autorità Garante della documentazione in questione); lettere che si producono, proprio perché esse stesse dimostrano le intese intervenute tra le due Società e l'accordo restrittivo di cui si è detto.

Infatti, le suddette risposte (doc. n. 8-9 ed in particolare quella di **Novartis**) -alla quale la situazione denunciata apporta evidentemente rilevanti introiti economici- sono manifestamente evasive e si trincerano dietro il dato formale -indiscutibile- secondo il quale ciò che è "off label" non può essere impiegato, ai sensi della "Legge Di Bella", quando vi sia un'alternativa terapeutica con un'altra specialità.

In sostanza le contestazioni mosse con la lettera di cui sub doc 7, Novartis rispondeva contrapponendo proprio ciò che veniva contestato e che appare, appunto, l'effetto delle intese lesive della concorrenza (e degli interessi del consumatore-paziente) intervenute tra le due aziende.

Si noti che, in effetti, la procedura di registrazione e di approvazione della scheda tecnica, era precedentemente devoluta alla cosiddetta Cuf presso il Ministero della Salute, poi trasformata nella predetta AIFA, e che l'art. 8 comma 2 e 3 del Dlgs 219/06 dispone che, ai sensi delle predette norme, i soggetti che possono chiedere l'autorizzazione all'emissione in commercio di farmaci (AIC) e quanto con esse connesse, sono solo le aziende produttrici dei farmaci ovvero coloro quelli che li commercializzano.

La risposta di **Roche** (doc. n. 9) non è molto dissimile da quella di **Novartis**, aggiungendo soltanto un significativo elogio delle proprietà terapeutiche e della specificità del *Lucentis* prodotto dalla "concorrente".

Le due aziende avvertono poi, con quelle lettere, che non potrebbe darsi luogo alla procedura di cui al predetto art. 1 comma 4 della legge 648/96 per *Avastin*, poiché, con il farmaco *Lucentis*, esiste valida alternativa terapeutica (dato formalmente corretto, ma che non giustifica la "anomalia" denunciata). Le risposte delle due Ditte confermavano dunque l' "anomalia" in questione e legittimavano il convincimento sulle "intese" e sugli avvenuti "accordi restrittivi" intercorsi tra le stesse.

11) AIFA, nonostante la sollecitazione di cui si diceva, è rimasta, per quel che risulta, sino ad oggi, totalmente inerte, né ha fornito all'Associazione che all'epoca aveva attivato quell'iniziativa, alcuna risposta.

12) Il 14 settembre 2012, è stato approvato il DL. 158/2012 (cosiddetto decreto Balduzzi) che all'art. 11 ha introdotto innovative procedure concernente i medicinali (modificando l'art. 8 del Dlgs. 27.1.1992 n. 79) avendo introdotto modificazioni ai fini della rimborsabilità dei farmaci, che, si ritiene consentirebbero di utilizzare il farmaco off-label, ai sensi della cosiddetta legge Di Bella, anche quando esista un farmaco on-label registrato.

L'art. 11 del decreto, al comma 3, lettera b) sancisce infatti: *"Se è disponibile un'alternativa terapeutica nell'ambito dei farmaci autorizzati, la presenza nell'elenco di cui al precedente periodo del medicinale non autorizzato, con conseguente erogazione dello stesso a carico del Servizio sanitario nazionale, è ammessa unicamente nel caso in cui a giudizio della Commissione tecnico scientifica dell'AIFA, il medicinale possieda un profilo di sicurezza, con riferimento all'impiego proposto, non inferiore a quella del farmaco autorizzato e quest'ultimo risulti eccessivamente oneroso per il Servizio sanitario nazionale. Agli effetti del presente comma il medicinale già autorizzato è considerato eccessivamente oneroso se il costo medio della terapia*

basata sul suo impiego supera di almeno il 50 per cento il costo medio della terapia basata sull'impiego del farmaco non autorizzato”.

Ora, è ben evidente, per quanto si è già detto e per quanto si dirà ulteriormente e qui si è documentato, che:

- il costo medio della terapia basata sull'impiego di Lucentis supera ampiamente il rapporto del 50% con il costo medio della terapia con Avastin (riferibile, come si vedrà a proposito del successivo art. 11, comma 4, del DL, alla possibilità di ripartizione del quantitativo del prodotto Avstin confezionato, moltiplicando così il numero di dosi disponibili che esso fornisce). L'art. 11, comma 4, del citato DL prevede infatti la possibilità di ripartizione del quantitativo di un medicinale (norma che sembra prevista specificamente per Avastin);
- sulla base di quanto risulta in detta pubblicazione scientifica (di cui al **doc. 2**) il profilo di sicurezza (ed efficacia) dell'Avastin, è paragonabile al Lucentis; e perciò il Comitato Tecnico Scientifico di AIFA non avrebbe che potuto dare parere favorevole all'uso ed al rimborso dell'Avastin, in alternativa al Lucentis.

14) Senonché il 30 agosto 2012 l'EMA (Ente Europeo per i Medicinali) ha dato comunicazione di modifica delle “caratteristiche del prodotto” dell'Avastin, introdotte evidentemente dalla Roche, in cui viene evidenziato: *“Based on recently published data individual cases and clusters of serious ocular adverse events have been reported following unapproved intravitreal use of Avastin compounded from vials approved for intravenous administration in cancer patients.*

Some of these events have resulted in various degrees of visual loss, including permanent blindness. In addition, a reduction of circulating VEGF concentration has been demonstrated following intravitreal anti-VEGF therapy. Systemic adverse events including non ocular haemorrhages and arterial thromboembolic events have been reported following intravitreal injection of VEGF inhibitors and there is a theoretical risk that these may relate to VEGF inhibition. The PI has been updated to reflect the above results.” (doc.10).

15) La segnalazione dell'EMA, veniva tradotta in comunicato AIFA in data 3 ottobre in cui si afferma: *“Uso intravitreale. Avastin non è formulato per l'uso intravitreale” (doc.11).* Segue da parte del AIFA, una breve discussione sulle patologie dell'occhio, nella quale si dice tra l'altro, sostanzialmente traducendo quanto riportato nel comunicato di EMA: *“in seguito all'uso intravitreale non approvato di Avastin, composto da flaconcini approvati per la somministrazione endovenosa in pazienti oncologici, sono state segnalate gravi*

reazioni avverse oculari sia individuali che in gruppo di pazienti. Questi eventi includono endoftalmite infettiva, infiammazione intraoculare come endoftalmite sterile, uveite, infiammazione del corpo vitreo, distacco di retina, lacerazioni dell'epitelio pigmentato della retina, aumento della pressione intraoculare, emorragie intraoculari come emorragie intravitreali o emorragie retiniche e emorragie congiuntivali. Alcuni di questi eventi hanno portato a vari gradi di perdita della vista, inclusa cecità permanente. Al fine di garantire la sicurezza dei pazienti trattati, AIFA raccomanda ai medici di valutare attentamente il rapporto beneficio/rischio per ogni utilizzo del farmaco, informando i pazienti sui possibili rischi legati al trattamento, in particolar modo per quello intravitreale. La Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA nella seduta del 26 e 27 settembre 2012, acquisiti i citati aggiornamenti provenienti dal CHMP (EMA), ha disposto: la rimozione dell'indicazione dell'uso intravitreale di Avastin® (bevacizumab) dalla lista di cui alla legge n. 648/96 per gli usi ancora previsti;....”.

16) In relazione a quanto affermato da EMA, e poi ripreso da AIFA, se da una parte non appare in alcun modo documentato e specificato quali siano state le recenti pubblicazioni di cui si fa riferimento nel comunicato EMA, dall'altra ciò non costituisce affatto una novità (come si vedrà in punto successivo), che giustifichi la modifica del foglietto illustrativo, se non per corroborare l'interpretazione di quelle disposizioni nel senso che il farmaco fosse da considerare non “Off-label”, bensì “Against-label” (con la conseguenza che ne sarebbe stato impedito l'uso oculistico in via assoluta ed in ogni caso). Vi è da dire inoltre, che tali recenti pubblicazioni potrebbe essere frutto di comunicazioni falsate fornite da Roche all'EMA. L'EMA stessa infatti, in data 23.10.12, ha provveduto a diffondere comunicato in cui dichiara di aver aperto procedura d'infrazione nei confronti di Roche, per irregolarità relative a comunicazioni in merito alla farmacovigilanza (**doc.12**).

17) Si noti inoltre, sempre a questo proposito, che le complicanze segnalate da EMA ed AIFA, non solo erano ben note da tempo alla comunità scientifica, ma che si tratta di complicanze che si manifestano sia per il farmaco Avastin che per il farmaco Lucentis e che esse erano già oggetto di comunicazione sia sul consenso informato per la somministrazione intraoculare di Avastin, sia sul consenso informato per la somministrazione intraoculare di Lucentis (**doc. 13 e 14**), dipendendo non dalla molecola utilizzata, bensì dalla via di somministrazione (l'iniezione intraoculare). In entrambi i consensi, adottati nell'aprile 2011 è infatti scritto: “ *Complicanze postoperatorie: lacerazione della retina e/o distacco retinico che possono*

sopraggiungere dopo l'intervento e che necessitano di un trattamento complementare con un secondo intervento chirurgico e/o laser; distacco di coroide, infezione oculare, alterazioni della macula, emorragia retinica e/o vitreale, proliferazione vitreoretinica, cataratta, rottura sclerale/scleromalacia, ipertono (aumento della pressione oculare), riduzione transitoria o permanente della pressione oculare, riduzione dell'acuità visiva, difetti del campo visivo, strabismo e/o diplopia (visione doppia), miodesopsie (percezione mosche volanti), ptosi (abbassamento della palpebra superiore), atrofia del nervo ottico, glaucoma”.

18) Il Comitato Tecnico Scientifico della SOI ha successivamente adottato un proprio documento approvato il 7 ottobre 2012 (**doc. 15**) con il quale ha ritenuto di poter affermare, quanto alla dizione “Avastin non è formulato per l'uso intravitreale” (apparentemente disposta dalla Roche) che, tra altro: 1) *Il fatto che AVSTIN non sia formulato per l'uso intravitreale non costituisce di per sé una controindicazione all'uso dello stesso come terapia off-label e non rende il prodotto against-label. I prodotti off-label sono tipicamente formulati per indicazioni e modalità di somministrazione diverse da quelle on-label”* e aggiungeva: “2) *le patologie dell'occhio previste nella RCP per l'uso di Avastin non sono in alcun modo correlabili a questo farmaco correttamente frazionato e somministrato (ad esempio, come raccomandato dalle Linee in Indirizzo SOI per le Iniezioni Intravitreali) ma, sono strettamente correlabili alla procedura di somministrazione in camera vitreale di qualsiasi farmaco approvato o non approvato, come ampiamente documentato dalla letteratura scientifica internazionale”*. In sostanza il Comitato Scientifico di SOI così affermava –e afferma- che le “controindicazioni” (se così le si vuole definire) ovvero comunque i rischi connessi con l'impiego di Avastin in via intravitreale, sono i medesimi (o comunque per bilanciamento equivalenti) a quelli prodotti dall'uso intravitreale del farmaco Lucentis prodotto da Novartis.

Nei due nuovi consensi informati predisposti da SOI per il trattamento delle maculopatie mediante somministrazione di Bevacizumab (Avastin, Roche) per via intravitreale, successivo alla variazione del figlio illustrativo (**doc.16 del 7 ottobre 2012 e doc. 17 del 26 ottobre**), viene specificato: “L'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) ha sospeso l'erogabilità del farmaco off-label Avastin a carico del SSN per il trattamento delle maculopatie essudative e del glaucoma neovascolare, pur in assenza di motivazioni scientifiche (vedi allegato 1 determina AIFA e allegato 2 documento del CTS SOI) a causa delle modifiche del RCP decretato dall'EMA” (dove per “assenza di motivazione scientifica” si intende evidentemente fare integrale contestazione delle –certamente approssimative e generiche- motivazioni date dall'EMA e, per essa, poi dall'AIFA).

Non si ha notizia di come la Commissione di EMA sia pervenuta alla predetta conclusione, né si ha notizia di come AIFA sia pervenuta al recepimento integrale e sostanzialmente pedissequo di quella conclusione.

19) A questo punto, stante la segnalazione dell' "enorme" danno erariale e dell'ancor più enorme danno ai pazienti che veniva procurato da una necessitata interpretazione che, per effetto delle ultime disposizioni EMA e AIFA poteva derivare dal dover ritenere "Against-label" Avastin, l'AIFA, con recentissimo provvedimento 18 ottobre 2012 rivolto a tutti gli Assessorati Regionali alla Sanità (**doc. n. 18**) compiva un parziale nuovo revirement rispetto all'ultima posizione assunta, precisando tra l'altro che "*ferma restando l'esclusione dell'Avastin (Bevacizumab) dall'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della L. 648/96, si fa presente che per gli usi off-label di questo prodotto i medici, alla luce delle considerazioni svolte al precedente paragrafo, sulla base della propria valutazione e responsabilità, potranno comunque, in applicazione della L. 94/1998 (cd. Legge Di Bella), prescrivere il suddetto farmaco*". Ora deve riconoscersi anzitutto che da un simile revirement risulta palese il riconoscimento da parte di AIFA dell'errore precedentemente compiuto in pedissequa applicazione di quanto "disposto" da EMA.

Rimane peraltro il gravissimo danno provocato ai pazienti per il permanere dell'off-label dei medicinali in questione; e specularmente all'Erario per il dover continuare assumere, nelle strutture pubbliche, costi enormemente maggiori, come si è visto, riferibili al prezzo di Lucentis.

In sostanza: l'ultimo revirement di AIFA non muta la situazione di danno causata dalla precedente e permanente inerzia della stessa AIFA nell'intervenire per rimuovere l'anomalia in questione causata dalle intese e dagli accordi restrittivi intervenuti tra le due Case farmaceutiche.

Può dirsi peraltro che, stante le acquisizioni scientifiche internazionali e nazionali di cui si è detto e documentato, tale distinzione è del tutto arbitraria e tale, oggettivamente, da creare indebito vantaggio alla Società Novartis nella produzione e vendita del farmaco Lucentis rispetto al farmaco della concorrente Roche che invece, di fatto, rifiuta di registrare il farmaco per la patologia per cui è registrato il Lucentis, pur essendovi già studi internazionali che comprovano la sua efficacia e sicurezza.

* * *

Quanto sopra denunciato, per effetto delle intese ovvero accordi restrittivi intervenuti tra le due ditte, produce rilevanti effetti negativi per la collettività ed in particolare:

- in danno di pazienti che, vista la limitazione di rimborsabilità, debbono pagare, quando possono, la cura nel secondo occhio colpito da degenerazione maculare senile, ovvero quando l'occhio abbia un

visus inferiore a 2/10, ovvero comunque debbono pagare una somma ben maggiore per Lucentis rispetto a quanto dovrebbero pagare per Avastin.

- in danno dell'Erario che deve pagare a Novartis il Lucentis, 68 volte di più di quanto pagherebbe a Roche l'Avastin (stando al prezzo ufficiale di Lucentis che appare sul sito di Aifa).

A questo proposito, pur in via approssimativa, si deve rilevare che, sulla base di quanto affermato in mozione presentata in sede di approvazione del DL 158/2012, votata in senato il 17.10.2012, risulta che in Italia si utilizzerebbero 50.000 fiale l'anno (**doc. 19**), dal che moltiplicando il numero di fiale per il costo di ciascun farmaco, risulterebbe che l'erario ha avuto una maggior spesa corrispondente a 85.184.000,00 €.

- in danno ai medici oculisti, esposti ad ingiuste responsabilità per la previsione della Legge 94/98 in base alla quale somministrano il farmaco off-label "*sotto la loro diretta responsabilità*" (come è ben ovvio; ma l'ammonimento è ovviamente tale da scoraggiare i medici); medici comunque danneggiati professionalmente dalle limitazioni imposte ai pazienti e appunto scoraggiati a ricorrere alla terapia in questione. Ciò tanto più che la Compagnia assicuratrice CARIGE, con la quale SOI ha concluso contratto d'assicurazione a favore degli associati (**doc. 20**) generalmente, in tali condizioni, eccepisce la mancata copertura assicurativa nell'assunto che, con l'utilizzazione del farmaco "off label" (nel caso si trattava di un diverso farmaco utilizzato, sempre ai sensi della Legislazione Di Bella, sempre per il trattamento della degenerazione maculare), essi medici avrebbero effettuato un trattamento "sperimentale" escluso dalla copertura assicurativa (**doc 21**). Si specifica che la SOI assume di avere recentemente stipulato con CARIGE un'intesa (se ben si comprende integrazione di polizza) sulla base della quale essa CARIGE garantisce la copertura assicurativa anche per l'uso di Avastin (**doc.22**); ma ciò è purtroppo non fondato, almeno per il pregresso a tale accordo, tanto più considerando che la prescrizione in materia di pretesa mal pratica è quindicennale.
- Per l'effetto di cui sopra e per gli stessi motivi in danno alle strutture sanitarie, ove le iniezioni intraoculari vengono effettuate, stante il fatto che tale trattamento, per i motivi già dedotti, deve essere effettuato in ambiente sterile, onde evitare le complicanze infettive;
- in danno alla comunità oftalmologica internazionale che ha dovuto sostenere gli oneri di ricerche multicentriche per comprovare l'equivalenza tra i farmaci;

Quanto sopra per completare e confermare l'assunto e la domanda del presente esposto – e dunque per sostenere la necessità, ai sensi di legge e in forza delle norme di cui alla legge 287/90 e civilistiche sopra richiamate, di un

URGENTE INTERVENTO SANZIONATORIO NEI CONFRONTI DELLE DUE IMPRESE.

19) Si deve anche rilevare come il ricorso ad Avastin, in sostituzione del Lucentis, per la cura della degenerazione maculare correlata all'età, abbia richiesto alcuni precedenti giurisdizionali che hanno visto, e ancora dovranno vedere, l'intervento della Corte Costituzionale.

Recente sentenza della Corte Costituzionale n. 8/11 ha infatti negato il potere della Regione Emilia Romagna (che aveva assunto iniziative in questo senso) di consentire, con legge regionale 28.12.09 n. 24, negli artt. 35 e 48, l'impiego dell'*Avastin*, rispetto al Lucentis, al di fuori delle indicazioni registrate nell'AIC (la citata Regione aveva, nella sostanza, correttamente operato, sia in funzione della riduzione della spesa sia in funzione della più adeguata e tempestiva cura delle patologie).

Detta sentenza della Corte Costituzionale è stata però dettata soltanto nell'assunto che, in materia farmaceutica, ogni competenza normativa è deferita allo Stato e in particolare, per gli aspetti tecnici, alla predetta Aifa del Ministero della Salute.

E' altresì significativa recente ordinanza del Tribunale Amministrativo Regionale per l'Emilia Romagna del 2.2.2012.

In quel giudizio, su ricorso avanzato da Novartis nei confronti della Regione Emilia Romagna (che aveva adottato, ai sensi della predetta legge regionale, una deliberazione applicativa della stessa) e altresì nei confronti di Roche S.p.A. (peraltro convenuta, evidentemente, soltanto per evitare che il TAR ne disponesse l'integrazione del contraddittorio; e comunque Roche –significativamente- si è ben guardata da intervenire nel giudizio), il TAR ha concluso trattarsi effettivamente, secondo legge, di materia –quella farmaceutica- riservata agli Organi dello Stato (e in particolare all'Aifa); ma ha peraltro sollevato questione di legittimità costituzionale del comma 4 del Dlgs 536/96 convertito dalla ripetuta L. 448 del 23.12.96 e dall'art. 8 comma 2 e 3 del Dlgs 219/06, nell'assunto che tali norme si pongano in contrasto con i parametri di cui agli artt. 2, 3, 97 e 119 della Costituzione, poichè le Regioni, su cui pur ricadono concretamente (quanto a carico del S.S.R) i costi dei farmaci dispensati dal SSN, finiscono per non avere, nemmeno, poteri di iniziativa e partecipazione procedimentale nelle procedure di registrazione all'ammissione in commercio di un farmaco per uso "off-label".

Ciò che è comunque qui significativo, agli effetti del presente esposto e delle sanzioni che si chiede a codesta Autorità di adottare ai sensi di legge, è che, nel disporre la predetta ordinanza n. 378/12 – 48/10 del 2.2.12 (che si allega in copia **doc. 23**), il TAR Emilia Romagna abbia rilevato una “*inesistente concorrenza*” (così testualmente), tra impresa produttrice del farmaco “off label” Roche per *Avastin* e quella produttrice del farmaco ordinariamente utilizzato come “on-label” Novartis per *Lucentis*.

Inoltre lo stesso TAR nella predetta ordinanza ha rilevato l’ “*interessata inerzia dell’impresa produttrice*” (così testualmente), riferendosi evidentemente a Roche.

Ora peraltro, indipendentemente dalla questione di legittimità costituzionale sollevata da quel Tribunale Amministrativo (che spetterà alla Corte Costituzionale, nei tempi di rito, sottoporre al proprio vaglio) è **qui di rilievo**, a fermo parere dell’esponenti Associazioni, che comunque le intese tra Novartis e Roche sono evidenti e da sanzionare secondo legge.

Sembra all’esponente che non vi sia, per codesta Autorità, alcun limite o ragione di attesa per un **intervento – urgente-** (stante quanto avviene in danno dei pazienti e dell’Erario) per avviare procedura che sanzioni le predette imprese;

E’ da annotare infine che, per quanto è noto all’esponente Associazione, la stessa SOI AMOI Società Oftalmologica Italiana Ente Morale riconosciuto – Società Scientifica e Associazione professionale che raggruppa oltre 4.000 medici oculisti italiani- è ben al corrente della descritta e qui denunciata situazione, essendo essa stessa consapevole, nei suoi organi e nella prevalenza dei suoi associati, della equivalenza terapeutica dell’impiego di *Lucentis* e di *Avastin*.

Quanto sopra dedotto e documentato sembra rendere evidente quanto viene denunciato anche a riguardo della necessità di un intervento urgente, di codesta Autorità, secondo legge.

In ogni caso la stessa Autorità, utilizzando i poteri che la legge ad essa conferisce e in particolare quelli istruttori e di indagine di cui all’art. 12 della L. 287/90 potrà assumere, se lo riterrà necessario, ogni utile informazione –anch’essa peraltro urgente- che non potrà, a parere dell’esponente, confermare quanto qui denunciato.

Si rimane a disposizione per conoscere i dati relativi all’attivazione del procedimento presso codesta Autorità; ed altresì a disposizione per ogni ulteriore utile o necessaria informativa. **Con richiesta di audizione.**

La scrivente Associazione (AIUDAPDS) che raggruppa, per sua natura e statuto, strutture delle quali molte operano in campo oculistico, è ben legittimata ad avanzare il presente esposto.

Il presente esposto, stante l'iniziativa, a parere degli esponenti del tutto infondata adottata da EMA, rivolge l'esposto medesimo (ferma, a parere degli scriventi, in forza del Trattato di Roma, la competenza in materia sanitaria dello Stato italiano e della stessa Autorità per la Concorrenza italiana e ferma la giurisdizione italiana) anche alla Commissione Europea, Direzione Concorrenza, per quanto riterrà di sua eventuale competenza.

Con osservanza.

Bologna, 9 novembre 2012

(Avv. Giorgio Muccio)

(Avv. Gian Carlo Muccio)

Per conferma e mandato

Il Presidente di AIUDAPDS

Dott. Giorgio Celli

E' autentica

Avv. Giorgio Muccio

Si allegano i seguenti documenti:

- 1) Schema riassuntivo sulla rimborsabilità dei farmaci per degenerazione Maculare On-Labe ed Off-label tratto dal sito www.soiweb.com
- 2) Studio CATT di comparazione Ranibizumab (Lucentis) e Bevacizumab (Avastin) pubblicato da New England Journal of Medicine il 6.5.2011 e Aggiornamento dati 30.4.2012.
- 3) Scheda AIFA del principio attivo del Ranibizumab (Lucentis);
- 4) Scheda AIFA del principio attivo del Bevacizumab (Avastin);
- 5) Informazioni Wikipedia su Genentech Inc.(peraltro confermata da Doc. 19)
- 6) Informazioni su rapporti proprietari tra Novartis e Roche;
- 7) R.AR Studio Legale Muccio del 28.11.11 a AIFA, Novartis e Roche;
- 8) R.AR del 18.1.12 da Novartis a Studio Legale Muccio;
- 9) R.AR del 21.11.11 da Novartis a Studio Legale Muccio;

- 10) Scheda European Medicines Agency su Avastin con la modifica del foglio illustrativo adottata il 30.8.12;
- 11) Comunicazione AIFA del 3.10.12;
- 11 bis) Elenco delle modifiche su Bevacizumab (Avastin) e segnalazioni (l'unica in oculistica del 9.2.09)
- 12) Comunicazione AIFA di procedura d'infrazione di Roche rispetto ad obblighi di farmacovigilanza;
- 13) Consenso Informato SOI da Aprile 2011 su Avastin (terzo aggiornamento);
- 14) Consenso Informato SOI da Aprile 2011 su Lucentis;
- 15) Parere Comitato Tecnico Scientifico di SOI del 7.10.12 su Avastin in merito a variazione del riassunto della caratteristiche di Prodotto;
- 16) Consenso Informato SOI da Ottobre 2012 su Avastin (quarto aggiornamento);
- 17) Consenso Informato SOI da 26 Ottobre 2012 su Avastin (quinto aggiornamento);
- 18) Comunicato AIFA 18.10.12;
- 19) Mozione Senato della Repubblica 17.10.12;
- 20) Condizioni contrattuali Polizza RCT tra SOI e Carige Assicurazioni SpA;
- 20 Bis) Comunicazione garanzia RCT SOI per uso Avastin;
- 21) Comparsa di costituzione CARIGE in giudizio su uso Off Label di farmaco intravitreale;
- 22) Comunicazione di CARIGE di manleva nel caso di cui al documento 21);
- 23) Ordinanza TAR Emilia Romagna 48/2010;
- 24) Parere Commissione Regionale Farmaco del Luglio 2009 su Lucentis, Avatin, Macugen nelle degenerazione maculare legata all'età;
- 25) Comunicazione Casa di Cura Toniolo 18 maggio 2012 con allegata Determina 20.2.2012 della Giunta Regionale Emilia Romagna;
- 26) Articoli di stampa su Avastin e Lucentis.