

Farmaci off-label ed equilibrio interno dei sistemi sanitari: la parola della Corte di Giustizia

di Lucia Busatta

Abstract: Off-label drugs and economic sustainability of healthcare systems: the point of view of the Court of Justice of the EU – Decision C-29/17, Novartis Farma, of November 21st, 2018, of the Court of Justice of the European Union concerns the compatibility with EU law of national rules on off-label drugs prescription. The case deals with the off-label use of a product which proved to be effective for the treatment of ophthalmological diseases, whereas the recommended medicine is much more expensive for the national healthcare service. The Court confirms that national rules are compatible with the EU legal framework if necessary safeguards are respected. The aim of the commentary is to underline the possible implications of this ruling, at a EU level and for single member States.

3

Keywords: Drugs; Off-label pharmaceuticals; Right to healthcare; Resource allocation; Competition.

1. Introduzione: il costo dei farmaci quale paradigma dei nodi di sostenibilità dei sistemi sanitari

Con la sentenza C-29/17, *Novartis Farma*, del 21 novembre 2018¹, la Corte di Giustizia dell'Unione Europea (di seguito CGUE) si è pronunciata su una questione pregiudiziale relativa all'interpretazione di alcune disposizioni della direttiva 2001/83 (codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano), del regolamento 726/2004 (sull'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali) e della direttiva 89/105/CEE (sulla fissazione dei prezzi dei farmaci)².

¹ Corte di Giustizia dell'Unione Europea, causa C-29/17, Novartis Farma SpA, sentenza del 21 novembre 2018, ECLI:EU:C:2018:931.

² Le norme per le quali si chiede un orientamento interpretativo alla Corte di Giustizia sono: (i) l'art. 3, punto 1, e gli artt. 5 e 6 della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GU 2001, L 311, pag. 67). Tali norme riguardano, rispettivamente, l'esclusione dall'applicazione della direttiva delle formule magistrali; l'esclusione dall'applicazione della direttiva, per «esigenze speciali», «i medicinali forniti per rispondere ad un'ordinazione leale e non sollecitata, elaborati conformemente alle prescrizioni di un medico autorizzato e destinati ai suoi malati sotto la sua personale e diretta responsabilità»; l'autorizzazione all'immissione in commercio.

(ii) gli artt. 3 (autorizzazione all'immissione in commercio), 25 (registrazione degli effetti collaterali) e 26 (relativo anch'esso alla farmacovigilanza) del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure

La decisione del giudice europeo, originata nell'ambito di un procedimento giurisdizionale dinanzi al giudice amministrativo italiano, suscita interesse principalmente per due ragioni. Da un lato, sul piano meramente interno, essa rappresenta l'ennesimo tassello del complicato mosaico che l'annosa questione generata dalla tendenziale sostituibilità dei farmaci Avastin e Lucentis per il trattamento delle maculopatie oculari senili ha generato nel nostro ordinamento, coinvolgendo ormai ogni livello istituzionale e una moltitudine di organi giudicanti. Dall'altro lato, in prospettiva comparata, le considerazioni espresse nelle motivazioni, nonché l'interpretazione del diritto europeo che regola il mercato dei medicinali, sono suscettibili di una portata più generale, con significative ricadute sulle modalità di gestione delle risorse da parte dei sistemi sanitari nazionali e sulle valutazioni relative all'impiego dei farmaci *off-label*.

Dopo una breve ricostruzione della questione che ha condotto alla decisione qui in commento, si cercherà quindi di ragionare, in primo luogo, sull'impatto della pronuncia nella definizione di questa specifica controversia nel nostro ordinamento. In termini più generali, tuttavia, ciò che interessa è proprio l'impatto sulle decisioni allocative in materia sanitaria per gli Stati membri, indipendentemente dalla natura, universalistica o mutualistica, dei singoli sistemi sanitari.

L'accesso ai farmaci (in particolar modo, a quelli innovativi o a quelli molto efficaci, ma ad alto costo) e la loro rimborsabilità rappresenta, infatti, una delle principali sfide di sostenibilità per gli odierni sistemi sanitari, spesso schiacciati tra la necessità di mantenere la stabilità dell'equilibrio economico, finanziario e organizzativo dei servizi per la salute e l'esigenza di assicurare ai pazienti le migliori cure possibili, tenendo anche il passo con lo sviluppo tecnologico. Negli ultimissimi anni, inoltre, accanto alle più classiche difficoltà legate all'oggettiva impossibilità di garantire *tutto a tutti*, le specificità del settore farmaceutico hanno posto al mondo giuridico delicate questioni, all'incrocio tra garanzia del diritto alla salute, tutela della proprietà intellettuale, promozione della ricerca scientifica, eticità del prezzo dei farmaci e meccanismi di contrattazione tra industria farmaceutica e sistemi sanitari³.

In questa prospettiva, il caso Avastin-Lucentis rappresenta un significativo paradigma delle difficoltà che il mondo del diritto riscontra nell'intervenire nel delicato equilibrio che regola l'iniziativa economica in ambito farmaceutico, la

comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali (GU 2004, L 136, pag. 1).

(iii) l'art. 1, par. 3, della direttiva 89/105/CEE del Consiglio, del 21 dicembre 1988, riguardante la trasparenza delle misure che regolano la fissazione dei prezzi delle specialità medicinali per uso umano e la loro inclusione nei regimi nazionali di assicurazione malattia (GU 1989, L 40, pag. 8), relativo anch'esso alla necessità dell'autorizzazione all'immissione in commercio ai fini della diffusione di ogni farmaco nel territorio dell'Unione.

³ Per alcune considerazioni complessive sui profili giuridici di carattere pubblicistico sulla regolamentazione dei farmaci cfr., *inter multis*, G.F. Ferrari, F. Massimino, *Diritto del farmaco: medicinali, diritto alla salute, politiche sanitarie*, Bari, 2015; P. Costanzo (a cura di), *Aspetti e problemi della disciplina giuridica dei farmaci*, Genova, 2017.

tutela della concorrenza e i limiti che i poteri pubblici (a livello statale, ma anche sovranazionale e internazionale) incontrano nel controllo che possono esercitare sulle strategie di mercato promosse da aziende multinazionali. Questo, però, non rappresenta l'unico punto di frizione tra diritto e logiche di mercato nel campo dei medicinali: negli ultimissimi anni, le istituzioni europee, insieme ai singoli Stati membri, sono state coinvolte in una difficile opera di contrattazione sul prezzo di un farmaco estremamente efficace, ma dal costo decisamente insostenibile. La vicenda del sofosbuvir (su cui si tornerà anche *infra*) ha dimostrato come le esigenze di sostenibilità economica dei sistemi sanitari, lungi dall'essere la finalità cui deve ispirarsi l'organizzazione sanitaria, siano non solo funzionali, ma addirittura essenziali ad una garanzia egualitaria del diritto alla salute⁴.

2. L'intricata vicenda Avastin-Lucentis: dall'autorizzazione all'immissione in commercio alla Corte di Giustizia

La questione sottoposta alla Corte di Giustizia da parte del Consiglio di Stato riguardava, in breve, la compatibilità con il diritto europeo dei medicinali delle disposizioni della determina dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) con cui si prevedevano le condizioni e le modalità per l'erogazione *off label* di Avastin a carico del servizio sanitario⁵. Pur non essendo la prima volta che la Corte viene investita di una questione pregiudiziale sollevata nell'ambito di questa complessa controversia⁶, i giudici di Lussemburgo, dopo un'attenta e ponderata valutazione

⁴ Per alcuni spunti di riflessioni in argomento v. G. Maciocco, *Epatite C, AIFA e Licenza Obbligatoria*, in *SaluteInternazionale.info*, 20 febbraio 2017; Comitato Nazionale per la Bioetica, *Per una politica di accesso equo a farmaci innovativi ad alta efficacia per patologie gravi: riduzione dei prezzi e contenimento dei costi a carico del SSN e dei cittadini*, mozione del 23 febbraio 2017. In prospettiva più ampia v. A. Cauduro, *Il paradigma del farmaco orfano*, in *Costituzionalismo.it*, 1, 2018, 55 ss.

⁵ La questione pregiudiziale viene sollevata dal Consiglio di Stato italiano, nell'ambito di un ricorso promosso da Novartis Farma Spa contro l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), la Roche e il Consiglio Superiore di Sanità (CSS). Il ricorso aveva ad oggetto l'impugnazione, da parte della casa farmaceutica Novartis, del parere del CSS del 15 aprile 2014, e delle determinazioni dell'AIFA n. 622/2014 e n. 79/2015, con le quali venivano indicate le condizioni per l'erogabilità *off-label* del farmaco Avastin (prodotto dalla casa farmaceutica La Roche) per la cura delle maculopatie.

⁶ Il Consiglio di Stato, nell'ambito del ricorso giurisdizionale avverso il provvedimento che l'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato aveva adottato per sanzionare le due case farmaceutiche a causa dell'accordo anticoncorrenziale che avevano posto in essere a danno del Sistema sanitario italiano, aveva già sottoposto alla Corte di Giustizia una questione pregiudiziale. Si tratta della causa C-179/16, *F. Hoffmann-La Roche e a.*, 23 gennaio 2018, ECLI:EU:C:2018:25. In commento alla sentenza v. M. Lo Bue Marco, *A substantial approach to competition law issues in the pharmaceutical sector. The ruling of the CJEU in Hoffman-La Roche vs. AGCM*, in *Diritto del commercio internazionale*, 2, 2018, 569 ss.; D. Mandrescu, *The first judgement of 2018: Hoffman-La Roche v AGCM (Case C- 179/16) – a remarkable case for its unremarkable implications*, in *CoRe Blog*, 8 marzo 2018, accessibile all'indirizzo internet: coreblog.lexxion.eu/the-first-judgement-of-2018-the-preliminary-ruling-in-hoffman-la-roche-v-agcm-case-c-179-16-a-remarkable-case-for-its-unremarkable-implications/. Sul punto, in prospettiva più ampia v. anche S. Gorla, *Profili concorrenziali e regolatori alla luce del caso Avastin/Lucentis*, in *DPCE Online*, 2, 2018, 285 ss.

della domanda pregiudiziale e delle sue implicazioni, ritengono che la soluzione elaborata a livello nazionale non si ponga in contrasto con il diritto europeo.

Come si è già anticipato, l'interesse suscitato da questa pronuncia concerne essenzialmente il suo impatto sulle scelte allocative in ambito farmaceutico che i singoli sistemi sanitari sono quotidianamente chiamati a svolgere, e che vanno ben oltre la (mera) soluzione di questa specifica controversia. Al fine, però, di comprenderne precisamente la portata, è utile riassumere – seppur brevemente – l'evoluzione della vicenda e la soluzione prospettata dalla Corte di Giustizia.

L'Avastin (principio attivo bevacizumab) e il Lucentis (principio attivo ranibizumab) sono due farmaci biotecnologici. Il primo è disponibile in Italia dal 2005, in virtù di un'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) che prevede esclusivamente indicazioni terapeutiche oncologiche, per il trattamento del cancro del colon-retto. Il Lucentis, invece, è stato immesso in commercio, con i relativi costi totalmente a carico del sistema sanitario, a partire dal 2007, per il trattamento di una patologia oculare, la degenerazione maculare correlata all'età⁷. I due medicinali, pur essendo differenti sotto il profilo della composizione e del confezionamento, possono avere un impiego comune. In particolare, l'Avastin ha dimostrato di avere efficacia anche nel trattamento della degenerazione maculare senile, tanto da essere stato ammesso all'utilizzo *off-label* per il trattamento di questa patologia, prima che il Lucentis fosse disponibile nel mercato e nel SSN italiano⁸.

In seguito all'AIC del secondo farmaco nel 2007, però, l'AIFA ha progressivamente ridotto, sino ad escludere del tutto, l'erogabilità *off-label* di Avastin a carico del SSN per la cura delle maculopatie. Lucentis, tuttavia, ha un costo per singola dose notevolmente superiore al medicinale prodotto da La Roche, tanto che, in breve tempo, il bevacizumab è stato reintrodotta, seppure *off-label*, anche per il trattamento delle patologie oculari. La casa produttrice, tuttavia, non ha mai chiesto di estendere l'AIC di tale farmaco anche alle patologie oculari e, nel frattempo, l'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato comminava una significativa sanzione pecuniaria alle due aziende farmaceutiche per aver volutamente occultato la tendenziale sostituibilità dei due medicinali, con un enorme danno economico per il sistema sanitario. È facile intuire come tale vicenda si sviluppi ben presto in una moltitudine di atti amministrativi, interventi del

⁷ Per una dettagliata ricostruzione dei vari passaggi amministrativi e legislativi che hanno contrassegnato l'articolarsi della vicenda, cfr. P.I. D'Andrea, *Dispensazione di farmaci "off-label" e contenimento della spesa farmaceutica (appunti a margine del caso Avastin-Lucentis)*, in *Diritto e società*, 3, 2015, 613 ss.; G.M. Cavo, *Impiego di farmaci "off-label" e razionalizzazione della spesa*, in *Rivista trimestrale di diritto pubblico*, 4, 2014, 1089 ss.; L. Pace, *I vincoli di spesa e le esigenze di bilancio nelle dinamiche della spesa farmaceutica. Profili di costituzionalità*, in *Diritto e società*, 1, 2017, 130 ss.; G. Comandè, L. Nocco, *"Hard cases make bad law". O no? L'Antitrust, il caso Avastin-Lucentis ed i farmaci "off-label"*, in *Rivista italiana di medicina legale e del diritto in campo sanitario*, 3, 2014, 779 ss.

⁸ In proposito cfr. P.I. D'Andrea, *Dispensazione di farmaci "off-label" e contenimento della spesa farmaceutica*, cit., 614.

legislatore e ricorsi giurisdizionali, sino al caso qui in commento⁹.

Il procedimento dinanzi alla Corte di Giustizia si innesta all'interno di un giudizio amministrativo sollecitato dal ricorso della casa farmaceutica produttrice del Lucentis, la Novartis Farma, contro due determinate dell'AIFA e un parere del Consiglio Superiore di Sanità con cui venivano stabilite le condizioni e le modalità per la somministrazione *off-label*, in ambito ospedaliero e ambulatoriale, del farmaco Avastin per il trattamento delle maculopatie.

A riguardo, bisogna rammentare che il costo a carico del SSN per una dose di Lucentis ammonta ad oltre 900 euro, mentre una dose di Avastin impiegata per la patologia oftalmica costa circa ottanta euro¹⁰. Risulta quindi evidente il margine di risparmio potenziale per il Servizio sanitario nazionale che deriva dall'impiego di Avastin per il trattamento di una malattia oculare piuttosto diffusa in età anziana e ben si comprende, di conseguenza, il susseguirsi di interventi mirati a consentire tale impiego, nonostante l'autorizzazione all'immissione in commercio del bevacizumab sia limitata ai trattamenti oncologici.

Per mezzo degli atti oggetto di impugnazione nel procedimento principale, l'AIFA disponeva la possibilità di erogare fuori dalle indicazioni registrate il medicinale più economico, purché fossero soddisfatte contemporaneamente quattro condizioni:

- (i) il riconfezionamento per uso oftalmico del bevacizumab deve essere effettuato esclusivamente da farmacie ospedaliere secondo le norme di buona preparazione;
- (ii) la somministrazione del medicinale off-label deve essere riservata a centri oculistici di alta specializzazione presso ospedali pubblici indicati dalle Regioni;
- (iii) il paziente dovrà prestare il relativo consenso, sulla base di adeguate informazioni sulle motivazioni scientifiche e sull'esistenza di una valida alternativa terapeutica (pur più costosa per la collettività);
- (iv) infine, viene istituito un registro per il monitoraggio delle somministrazioni off-label e delle eventuali reazioni avverse.

L'evidente interesse economico di Novartis a disincentivare l'utilizzo off-label di Avastin da parte del SSN, a motivo dell'ingente perdita finanziaria derivante da un minor impiego del prodotto specificamente autorizzato per il trattamento delle maculopatie, illustra chiaramente i motivi del ricorso dinanzi al giudice amministrativo. Adito in secondo grado, a seguito del rigetto da parte del Tar Lazio delle doglianze di Novartis, il Consiglio di Stato solleva dinanzi alla CGUE alcune questioni pregiudiziali vertenti, essenzialmente, sull'interpretazione del diritto europeo dei farmaci e sulla compatibilità degli atti di AIFA con tale quadro normativo. In particolare, i dubbi del giudice italiano riguardano le

⁹ Non è possibile, in questa sede, riprendere analiticamente i molteplici passaggi amministrativi e giurisdizionali di cui si compone la vicenda, per i quali si rinvia, da ultimo, a S. Gorla, *Profili concorrenziali e regolatori alla luce del caso Avastin/Lucentis*, 385 ss.

¹⁰ Come riportato al paragrafo 22 della sentenza C-29/17.

motivazioni (prevalentemente di carattere finanziario) alla base dell'autorizzazione all'impiego off-label di Avastin, «indipendentemente da qualsiasi considerazione delle esigenze terapeutiche del singolo paziente»; la tendenziale serialità di tale impiego¹¹; il rispetto dei canoni di qualità e sicurezza a fronte della relativa competenza della Commissione Europea e delle valutazioni tecnico-scientifiche dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA); infine la possibilità di rimborsare, nell'ambito del servizio sanitario, un farmaco utilizzato al di fuori delle indicazioni terapeutiche per cui è stato autorizzato.

Dopo aver specificato che il diritto dell'Unione Europea non vieta né la prescrizione né il riconfezionamento di un farmaco *off-label*¹², la Corte di Giustizia risolve le questioni pregiudiziali stabilendo che non vi è alcuna violazione del diritto UE da parte del quadro normativo nazionale. In primo luogo, si specifica che la necessità di procedere al riconfezionamento del farmaco ai fini del suo utilizzo oftalmologico non muta la sostanza del prodotto e, per tale ragione, non serve una nuova autorizzazione all'immissione in commercio. Nemmeno l'attività di riconfezionamento in sé considerata, in secondo luogo, può essere oggetto di una nuova autorizzazione, poiché ciò rientra nella deroga prevista dall'art. 40, par. 2, secondo comma, della direttiva 2001/83¹³. Ciò consente di considerare assorbita la quarta questione pregiudiziale, relativa alla possibilità di superare un AIC ai fini di un complessivo risparmio di spesa per il SSN. Infine, quanto al rispetto dei requisiti di sicurezza per i pazienti, i giudici di Lussemburgo si limitano a riprendere le condizioni stabilite dalla determina AIFA oggetto del procedimento principale e rilevano che i severi criteri previsti per il riconfezionamento, unitamente all'attività di monitoraggio, consentono di ritenere soddisfatti i parametri imposti dal diritto europeo¹⁴.

¹¹ A riguardo bisogna subito evidenziare, anche se ci sarà modo di tornare sulla questione anche nel prosieguo, che in termini generali la possibilità di utilizzare un farmaco al di fuori delle condizioni in base alle quali questo ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio trova motivazione in ragioni di carattere strettamente terapeutico e inerenti alla condizione del singolo paziente. Diversamente, ciò che rileva in questo caso è proprio il fatto che l'impiego *off-label* viene richiesto e autorizzato in termini generali (e quindi non legato a singole condizioni terapeutiche) e per motivi di carattere economico-finanziario. Sul punto, in modo molto efficace, G.M. Cavo, *Impiego di farmaci "off-label" e razionalizzazione della spesa*, cit., 1072 ss.; L. Pace, *I vincoli di spesa e le esigenze di bilancio nelle dinamiche della spesa farmaceutica. Profili di costituzionalità*, in *Diritto e società*, 1, 2017, 121 ss.

¹² Si veda, a riguardo, il paragrafo 51 della sentenza in commento, nel quale la Corte, rifacendosi anche al proprio precedente relativo alla medesima vicenda, afferma che «la normativa dell'Unione in materia di prodotti farmaceutici non vieta né la prescrizione di un medicinale "off-label" né il suo riconfezionamento ai fini di tale uso, ma subordina dette operazioni al rispetto di condizioni stabilite da tale normativa (C-179/16, F. Hoffmann-La Roche e a., sentenza del 23 gennaio 2018, EU:C:2018:25, punto 59)».

¹³ Sentenza C-29/17, par. 62. Il secondo periodo dell'art. 40, par. 2, della direttiva 2001/83/CE prevede «Tale autorizzazione non è richiesta per le preparazioni, le divisioni, i cambiamenti di confezione o di presentazione, eseguiti soltanto per la fornitura al dettaglio, da farmacisti in farmacia, o da altre persone legalmente autorizzate negli Stati membri ad eseguire dette operazioni».

¹⁴ In questo caso, il riferimento va agli articoli 3, 25 e 26 del regolamento n. 726/2004.

Il giudice europeo risolve, quindi, la questione, offrendo un'interpretazione del diritto europeo in linea con la più recente linea operativa adottata dalle istituzioni interne, al fine di contemperare un complessivo risparmio della spesa pubblica farmaceutica con la tutela della sicurezza e della libertà terapeutica dei pazienti. La pronuncia potrebbe, però, rivelare una portata più ampia, astrattamente idonea ad orientare anche l'approccio di altri Stati membri alla gestione della rimborsabilità e sostituibilità dei farmaci.

3. La portata innovativa della sentenza, tra dimensione interna e scelte allocative in campo sanitario

Come si è già anticipato, la recente decisione della Corte di Giustizia non rappresenta solamente l'ennesimo passaggio in una annosa e complessa vicenda che, nel nostro ordinamento, ha ormai coinvolto ogni livello istituzionale. Tale aspetto merita sicuramente attenzione, quanto meno per il fatto di aver offerto un contributo ad una risoluzione responsabile (e auspicabilmente sostenibile) della controversia tra Roche, Novartis, AIFA e SSN. In prospettiva più ampia, però, la sentenza apre anche a due ordini di considerazioni che saranno ora sviluppate rivolgendo l'attenzione anche ai profili di carattere comparato maggiormente emergenti.

3.1. Oltre l'equivalenza: la sostenibilità finanziaria del sistema

Il primo luogo su cui è opportuno soffermarsi riguarda il rapporto tra criteri di natura tecnico-scientifica e valutazioni di ordine economico che possono o devono orientare le complesse decisioni da adottarsi in campo sanitario.

La pronuncia in commento, in questo senso, contiene un significativo punto di svolta nel diritto farmaceutico. Per mezzo dell'interpretazione del diritto europeo viene, infatti, sancita – senza prospettiva di ritorno – l'avvenuta possibilità di ampliare lo spettro delle valutazioni che conducono all'utilizzo *off-label* di un medicinale. Come si è avuto modo di accennare brevemente anche *supra*, infatti, in origine (e non solo nel nostro ordinamento¹⁵) la disciplina dell'uso di un farmaco in deroga alle indicazioni terapeutiche oggetto di autorizzazione era fondata essenzialmente su criteri di carattere individuale. In altre parole, sulla base di ragioni scientifiche assodate (ossia l'equivalenza terapeutica e l'efficacia), si consentiva l'uso di un farmaco in via eccezionale al di fuori dell'autorizzazione, per venire incontro a specifiche esigenze cliniche di un singolo paziente o di un gruppo di pazienti¹⁶.

¹⁵ Per una completa disamina delle condizioni di utilizzo e di autorizzazione dei farmaci nel sistema sanitario del Regno Unito v. E. Jackson, *Law and the Regulation of Medicines*, Oxford, 2012, *passim*.

¹⁶ A riguardo, è significativo ricordare come, nel nostro ordinamento, la regolamentazione dell'utilizzo a carico del SSN di un medicinale al di fuori delle indicazioni terapeutiche sia un portato del caso del cd. multitrattamento Di Bella, in reazione al quale si adottò il d.l. n. 23 del 1998 (convertito con modificazioni dalla l. n. 94 del 1998), il cui art. 3 regola l'uso *off-label* dei

A riguardo, a sottolineare la portata innovativa della decisione in commento, bisogna rammentare che, con un proprio precedente non troppo risalente, la Corte di Giustizia aveva adottato una prospettiva del tutto differente rispetto a quella fatta valere in questa sentenza. Nell'ambito di un ricorso per inadempimento promosso contro la Polonia, i giudici di Lussemburgo hanno offerto un'interpretazione del tutto differente all'art. 5 della direttiva 2001/83, norma della quale si chiedeva un orientamento interpretativo anche nel caso pregiudiziale oggetto della presente trattazione¹⁷. Nonostante nella causa C-185/10 il *focus* della questione riguardasse la possibilità escludere dall'autorizzazione all'immissione in commercio medicinali che avessero gli stessi principi attivi, lo stesso dosaggio e la stessa forma di altri farmaci già autorizzati in Polonia, ma con un prezzo competitivo rispetto a quello dei medicinali autorizzati, la CGUE ebbe modo di affermare che la nozione di «esigenze speciali», presente nella direttiva, «si riferisce unicamente a situazioni individuali giustificate da considerazioni mediche e presuppone che il medicinale sia necessario per rispondere ai bisogni dei pazienti» (par. 34). Ne segue che «Le considerazioni finanziarie non possono, di per sé, condurre a riconoscere l'esistenza di siffatte esigenze speciali idonee a giustificare l'applicazione della deroga prevista all'articolo 5, paragrafo 1, di detta direttiva» (par 38). Secondo i giudici, dunque, la possibilità di consentire l'ingresso in uno Stato membro di medicinali non autorizzati ma oggettivamente equivalenti sotto il profilo terapeutico ad altri già autorizzati non può che avvenire per soddisfare speciali esigenze di carattere strettamente clinico e non per motivi di natura finanziaria¹⁸.

Anche se il caso polacco riguardava medicinali privi di AIC, seppur equivalenti ad altri già autorizzati, mentre la vicenda Avastin-Lucentis, come è noto, riguarda due medicinali già regolarmente autorizzati tanto dall'Agenzia Europea dei Medicinali, quanto dall'AIFA, il punto che qui interessa sottolineare concerne proprio l'esclusione, nel primo caso, dei motivi di carattere economico che possono legittimare deroghe delle disposizioni sull'accesso ai farmaci. Nella sentenza *Novartis Farma*, invece, la Corte di Giustizia apre espressamente anche a questo tipo di valutazioni, se alcune condizioni risultano soddisfatte.

Le specificità di questo caso sembrano, infatti, aver aperto la strada anche alla combinazione tra aspetti tecnico-scientifici e criteri economici che, lungi dall'assumere una prevalenza assoluta nelle decisioni di carattere sanitario, possono comunque orientare le valutazioni dei decisori responsabili per l'allocazione delle risorse nel SSN. In questo senso, la Corte di Giustizia pare

farmaci (già disciplinato dall'art. 1, co. 4, del d.l. n. 536 del 1996, convertito dalla legge n. 648 del 1996), in mancanza di valide alternative terapeutiche. Circa le problematiche più risalenti e attuali della definizione di valida alternativa terapeutica cfr., *inter multis*, M. Tomasi, *Il potere legislativo e la giurisdizione di fronte al pluralismo delle domande di salute. Dal multitrattamento Di Bella al caso Stamina*, in L. Chieffi (a cura di), *La medicina nei tribunali*, Bari, 2016, 133 ss.

¹⁷ Corte di Giustizia dell'Unione Europea, causa C-185/10, *Commissione europea c. Repubblica di Polonia*, sentenza del 29 marzo 2012, ECLI:EU:C:2012:181.

¹⁸ CGUE causa C-185/10, *Commissione c. Polonia*, par. 32-40.

sostenere la prospettiva adottata dall'AIFA, in base alla quale la disponibilità di un medicinale sostanzialmente equivalente può consentire la sua rimborsabilità, anche al di fuori delle indicazioni terapeutiche, qualora questo presenti un costo per singola dose significativamente inferiore rispetto a quello del farmaco autorizzato in via principale per il trattamento di una patologia (peraltro, piuttosto diffusa)¹⁹.

L'uso *off-label*, in questa dinamica, consente di aprire la porta a molte più possibilità di cura, realizzando a pieno il significato che la Costituzione attribuisce al diritto alla salute come interesse collettivo e permettendo la realizzazione di uno degli obiettivi principali del nostro SSN. L'equilibrio della spesa farmaceutica è da leggersi, in questo caso, non tanto come una valutazione di carattere meramente economico o ragionieristico sui possibili ricavi che spetterebbe al fondo sanitario nazionale rimborsando il farmaco più economico; l'apertura all'uso *off label* di Avastin, in questo caso, permette, al netto di ogni ulteriore valutazione, di curare un maggior numero di pazienti con lo stesso livello di efficacia.

Giova, a tale proposito, l'orientamento espresso in sede cautelare dal Consiglio di Stato, in occasione di una delle numerose declinazioni giurisdizionali che la vicenda della sostituibilità dei due farmaci ha assunto. Il giudice amministrativo, nel sottolineare la preminenza dell'interesse pubblico ad una completa tutela del diritto alla salute, sottolineò come i profili economici siano funzionali al raggiungimento delle finalità costituzionali, «ove si tenga presente che la prestazione di un servizio pubblico, quale quello sanitario, inteso a tutelare la salute quale fondamentale diritto dell'individuo e, insieme, fondamentale interesse della collettività (art. 32 Cost.), non può prescindere, se non in un'astratta, irrealistica e, ormai, inattuale considerazione dei valori costituzionali in gioco, dai costi che quella stessa collettività, statale o regionale, è tenuta a sostenere nel moderno Stato sociale di diritto e nell'attuale fase di grave crisi economica, per una più ampia e soddisfacente fruizione di tale servizio da parte di tutti i cittadini, anche i meno abbienti, in nome e a tutela di un superiore principio di eguaglianza sostanziale»²⁰.

¹⁹ La peculiarità del caso di specie, comunque, rappresenta un elemento molto significativo ai fini del mutamento di prospettiva da parte della Corte di Giustizia. Come si è già ricordato *supra*, infatti, le due case farmaceutiche produttrici di Avastin e Lucentis furono destinatarie, nel 2014, di un provvedimento sanzionatorio da parte dell'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato, per aver consapevolmente occultato la tendenziale sostituibilità dei due medicinali per la cura delle maculopatie e perché la Roche non aveva mai avviato le necessarie procedure per estendere le indicazioni terapeutiche di Avastin, con un notevole danno economico per il SSN. Il testo del provvedimento è disponibile a questo indirizzo web: www.biodiritto.org/index.php/novita/news/item/462-sanzione-amministrativa-per-la-roche-e-novartis-per-violazione-delle-regole-sulla-concorrenza.

²⁰ Consiglio di Stato, ord. n. 2021 del 2014, relativa al ricorso avverso l'impugnazione della delibera n. 2352/2011 con cui la Giunta Regionale del Veneto aveva stabilito la temporanea erogabilità del bevacizumab (Avastin) a carico del Servizio Sanitario Regionale (SSR) negli ospedali della Regione per il trattamento dei casi di degenerazione maculare senile, a motivo del minor costo di tale medicinale. In tale prospettiva cfr. P.I. D'Andrea, *Dispensazione di farmaci "off-label" e contenimento della spesa farmaceutica*, cit., 633.

Tali considerazioni si prestano, in una prospettiva comparata, anche a feconde riflessioni circa le difficoltà che i sistemi sanitari di carattere universalistico incontrano nel garantire il maggior numero di prestazioni sanitarie possibili, in un contesto tecnico-scientifico sempre più complesso e in continua evoluzione. Paradigmatica, a riguardo, oltre alla posizione della Polonia, cui si è fatto cenno poco *supra*, è la situazione del Regno Unito, ove le decisioni allocative all'interno del National Healthcare Service sono sovente oggetto di ricorsi giurisdizionali, proprio a motivo delle difficoltà riscontrabili nell'individuare un sostenibile punto di equilibrio tra specifiche esigenze cliniche dei pazienti, avanzamento scientifico e tecnologico e limitatezza delle risorse economiche disponibili²¹.

3.2. Il necessario rapporto tra valide alternative terapeutiche e criteri economici

Il secondo ordine di considerazioni che la sentenza qui in commento consente di sviluppare riguarda, ben oltre la dimensione nazionale e quella europea, la delicatezza del rapporto tra valida alternativa terapeutica e altri criteri che possono consentire l'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco, il suo impiego *off-label* o la sua rimborsabilità.

Prendendo le mosse dal limitato perimetro tracciato dal caso *Novartis Farma*, possiamo evidenziare come la Corte di Giustizia, nell'aprire alla possibilità della rimborsabilità *off-label* di Avastin per la cura delle maculopatie, muova dal presupposto dell'avvenuta verifica della sostituibilità dei due farmaci. L'oggetto della normativa interna, infatti, non viene messo in discussione; al contrario, esso si dà per assodato. È proprio tale profilo, tuttavia, a permettere di considerare accettabili i criteri economici che orientano le condizioni stabilite dal diritto italiano per l'impiego *off-label* del farmaco.

Si tratta di un profilo, non espressamente richiamato nella sentenza, su cui è però interessante soffermarsi proprio nell'ottica delle possibili implicazioni che la pronuncia in commento può avere negli ordinamenti degli Stati membri e per alcune più ampie valutazioni di carattere comparato. La rapidissima evoluzione che caratterizza la scienza medica contemporanea rende decisamente difficile, per il mondo del diritto, tenere il passo con gli avanzamenti che quotidianamente offrono nuove possibilità di cura. La scienza, in questi termini, impone al diritto di riprendere in considerazione i presupposti a partire dai quali sono state elaborate determinate soluzioni e verificare se essi possano considerarsi ancora validi e attuali. Al contempo, la stessa scienza medica è sottoposta ad un continuo e incessante procedimento di verifica. Il metodo sperimentale, preconditione necessaria anche al più piccolo progresso, impone di tornare sui risultati delle

²¹ Su tale aspetto si tornerà anche *infra* con ulteriori considerazioni. In argomento la letteratura d'Oltremarina è sterminata. A titolo esemplificativo si veda E. Jackson, *Law and the Regulation of Medicines*, cit.; sia consentito inoltre rinviare a L. Busatta, *La salute sostenibile*, Torino, 2018, in particolare 117 ss.

ricerche (anche in ambito medico), soprattutto per verificarne gli effetti e l'efficacia.

A fronte di tale contesto, risulta evidente come, a livello giuridico, si renda imprescindibile valutare il recepimento di ciascun progresso scientifico con cautela, soprattutto quando i beni giuridici coinvolti sono la salute e la sicurezza delle persone. La disciplina del settore farmaceutico si rivela, in tal senso, paradigmatica delle difficoltà che un ordinamento giuridico può incontrare. In questa prospettiva, dunque, appare utile sottolineare come la portata innovativa della sentenza della CGUE qui in commento offra alcuni interessanti spunti circa il rapporto tra progresso scientifico e vincoli economici.

Come si è detto, la possibilità di rimborsare nell'ambito del SSN, a determinate condizioni, il farmaco meno costoso, anche se utilizzato al di fuori delle indicazioni terapeutiche per le quali è stato utilizzato, è possibile solo poiché ci si muove all'interno di un contesto scientifico definito. Il fatto che i due farmaci abbiano un'equivalente efficacia terapeutica rappresenta, infatti, il punto di partenza dal quale muove il legislatore italiano e su cui si fonda pure la questione pregiudiziale. Solo all'interno di questo stretto perimetro, i cui confini sono disegnati dalle *scientific evidence*, è possibile sviluppare considerazioni e valutazioni di natura economica per favorire un risparmio della spesa pubblica in campo sanitario, con lo scopo di offrire una migliore e più ampia garanzia del diritto alla salute delle persone. Peraltro, come evidenzia la stessa Corte di Giustizia, tale sistema si regge proprio perché l'ordinamento italiano ha comunque sottoposto l'impiego *off-label* di Avastin a un rigido procedimento di verifica per mezzo di un'attività di monitoraggio ben definita (paragrafi 84-86 della sentenza). Se così non fosse, non si potrebbe neppure aprire il campo a considerazioni di carattere economico.

Il concetto di valida alternativa terapeutica, in questi termini, si pone quale soglia di ulteriori valutazioni, anche nell'ottica dell'interesse pubblico e della collettività. Qualora, invece, una valida alternativa terapeutica non sia disponibile, ogni argomento di carattere economico svanisce, a fronte della indiscutibile prevalenza della necessità di tutelare e promuovere il diritto alla salute delle persone.

A riguardo, il settore farmaceutico, ancora una volta, offre alcuni significativi esempi, con ripercussioni di carattere globale, che dimostrano quanto sia difficile, in concreto, realizzare tale principio e quanto sia arduo, per il diritto, individuare criteri solidi per verificare l'esistenza di alternative terapeutiche e la loro validità.

Sotto un primo punto di vista, la recente vicenda del farmaco sofosbuvir che, nel nostro ordinamento, come in altri, ha destato notevoli difficoltà relative alla sua accessibilità causata dall'oggettività insostenibilità del prezzo stabilito dalla casa produttrice Gilead, dimostra come – anche in assenza di valide alternative terapeutiche – il fattore economico comunque possa influenzare le decisioni pubbliche²². Come è noto, moltissimi sistemi sanitari si sono trovati

²² Sulla vicenda, oltre alla bibliografia indicata *supra*, nota 4, si veda anche C. Casonato, *I farmaci, fra speculazioni e logiche costituzionali*, in *Rivista AIC*, 4, 2017, in particolare 5 ss.; A.

nell'impossibilità di garantire, almeno ad uno stadio iniziale, la disponibilità di tale farmaco, il cui costo per singolo paziente era di alcune decine di migliaia di euro²³. La vicenda, che è stata in seguito superata grazie ad una contrattazione decisamente più sostenibile del prezzo del farmaco, dimostra che la realizzazione del diritto alla salute, anche nel suo nucleo essenziale, richiede un impegno di natura economica. Ne segue che, a fronte di costi insostenibili per farmaci pur molto efficaci, viene messa in seria discussione la realizzazione del diritto primario della persona e di finalità costituzionali.

Sotto un secondo, e diverso, punto di vista, alcune ulteriori riflessioni possono essere mosse a partire dagli inganni che le intrinseche incertezze della scienza possono tessere per il mondo del diritto. Il riferimento va a tutto quel novero di interventi, normativi o giurisdizionali, rientranti sotto l'ombrello delle cd. cure compassionevoli, che in anni recenti hanno interessato molti ordinamenti occidentali²⁴.

In queste drammatiche vicende, la mancanza di un rimedio terapeutico efficace o che scientificamente affidabile diviene il fattore di frizione tra diritto e medicina: l'umana difficoltà di arrendersi di fronte alla malattia spesso diviene motore di ricerca di soluzioni non ancora approvate alla comunità scientifica o che non abbiano ancora superato il necessario procedimento di sperimentazione o di validazione clinica. In questi casi, spesso sulla spinta dell'emozione, singoli pazienti hanno tentato attraverso la via giurisdizionale di "forzare" l'ordinato circuito che antepone il raggiungimento della prova della validità scientifica di un trattamento al suo riconoscimento da parte del diritto e, in particolare, alla sua inclusione nel novero di cure accessibili e disponibili per il paziente (a carico dei

Cauduro, *Diritto alla salute, attività economica e servizio pubblico nella disciplina del farmaco*, in *La Rivista del Gruppo di Pisa*, 3, 2016.

²³ Come è noto, il caso del sofosbuvir in Italia ha sollevato un ampio dibattito, sollecitando anche la presa di posizione del Comitato Nazionale per la Bioetica attraverso una mozione intitolata *Per una politica di accesso equo a farmaci innovativi ad alta efficacia per patologie gravi: riduzione dei prezzi e contenimento dei costi a carico del SSN e dei cittadini*, del 23 febbraio 2017. L'elevatissimo costo del farmaco ha, inoltre, sollevato il problema della sua disponibilità per i pazienti anche in moltissimi altri ordinamenti, europei e non. In argomento si veda, ad esempio, R. Victor, K. Lawrence, *Betting on hepatitis C: how financial speculation in drug development influences access to medicines*, in *BMJ*, 354, 2016, i3718.

²⁴ Per il nostro ordinamento sono emblematiche la vicenda della cd. Multiterapia Di Bella, che sul fine degli anni Novanta ha coinvolto ogni livello istituzionale, e, più recentemente, l'intricato inseguirsi di provvedimenti giurisdizionali e interventi normativi in riferimento al cd. caso Stamina. L'esperienza italiana non è però isolata. Nel Regno Unito, ad esempio, casi anche molto recenti hanno dato prova delle difficoltà che il rapporto tra scienza e diritto può incontrare nel momento in cui la medicina non sappia (ancora) offrire risposte certe (si pensi alla drammaticità dei casi di Charlie Gard ed Alfie Evans). Cfr., *inter multis*, A. D'Aloia, *Il caso Alfie Evans e la "fragile" potenza del diritto*, in *BioLaw Journal*, 2, 2018, 1 ss.; AA. VV., *Forum: il caso di Alfie Evans*, in *BioLaw Journal*, 2, 2018, 5 ss.; L. Violini, *Sul caso di "Charlie Gard" e sul compito arduo del giudice, Nota a High Court of Justice, Family division, 11 aprile 2017 (Regno Unito di Gran Bretagna e Irlanda del Nord)*, in *Quaderni costituzionali*, 4, 2017, 944 ss. Per alcuni riferimenti di carattere comparato, relativi soprattutto agli Stati Uniti, cfr. M. Tomasi, *Il diritto alla salute fra emozione e razionalità. Le right to try laws negli Stati Uniti d'America*, in *Rivista AIC*, 4, 2016.

rispettivi sistemi sanitari, oppure anche a pagamento).

In situazioni di questo genere, anche nel caso in cui sia il paziente a farsi direttamente carico dei costi delle cure non validate alle quali chiede di avere eccezionalmente accesso, si pongono significativi problemi di sostenibilità economica di tali scelte. Spesso, infatti, la spinta irrazionale che genera tali controversie va ben oltre il singolo caso e richiede molto frequentemente interventi di sistema, mirati a garantire un livello minimo di eguaglianza tra i pazienti con le medesime patologie in punto di accesso ai trattamenti sanitari. Anche qualora ciò non avvenga, comunque il “peso” della decisione di ammettere una persona ad un trattamento che non ha ancora terminato il procedimento di validazione lascia nell’ordinamento un’impronta che difficilmente si cancella²⁵.

Sotto questo punto di vista, dunque, la sentenza della Corte di Giustizia in commento contiene un’importante indicazione, per ciascuno dei sistemi sanitari degli Stati membri e per i giudici interni che potrebbero essere chiamati, anche in casi differenti, a decidere sull’accesso *off-label* ai farmaci. La prova scientifica dell’efficacia del trattamento, secondo quanto traspare dalle motivazioni dei giudici di Lussemburgo, si pone quale presupposto necessario e irrinunciabile a partire dal quale è possibile muovere ogni considerazione. In altre parole, solo laddove sia possibile riscontrare una base scientifica solida circa l’efficacia di un medicinale, si potrà consentire il suo impiego al di fuori delle indicazioni terapeutiche, purché siano rispettate le dovute cautele. Queste ultime, come si è già visto, vengono individuate nel necessario procedimento di monitoraggio che deve accompagnare l’impiego del farmaco, anche a tutela della sicurezza dei pazienti.

4. Considerazioni conclusive: la rilevanza della sentenza in prospettiva comparata

Rimangono, infine, da sviluppare alcune considerazioni conclusive circa l’impatto che la sentenza potrebbe avere a livello interno e, in particolare, sulle decisioni adottate nei singoli Stati membri sull’accesso ai farmaci *off-label*, anche per trattamenti differenti da quelli oggetto del caso di specie.

In termini generali, va rilevato come il diritto dell’Unione europea, nel corso degli anni, abbia saputo progressivamente permeare e influenzare le scelte nazionali relative al diritto alla salute, pur in un ambito – quello relativo all’organizzazione e alla gestione dei sistemi sanitari statali – che si sottrae alla competenza dell’UE²⁶. Il diritto dell’Unione, pur promuovendo il raggiungimento di un alto livello di protezione della salute, fa salva la competenza degli Stati

²⁵ Ad esempio, in termini di legittimazione delle scelte tecnico-scientifiche o politico-giuridiche alla base delle decisioni pubbliche in campo sanitario che riguardino terapie scientificamente controverse. In proposito cfr. N. Vettori, *Sistema normativo “aperto”, rigore del metodo scientifico e diritto alla salute: il difficile ruolo di mediazione delle istituzioni pubbliche (a proposito del “caso Stamina”)*, in *BioLaw Journal*, 1, 2015, in particolare 83 ss.

²⁶ Sul punto cfr. S. Penasa, *Biodiritto e Unione Europea: primi spunti di riflessione*, in *BioLaw Journal*, 3, 2018, 73 ss.

membri nell'organizzazione dei sistemi sanitari interni e nella disciplina dell'accesso ai prodotti farmaceutici, anche al fine di salvaguardare l'equilibrio economico-finanziario degli stessi²⁷. Tuttavia, ciò non impedisce al diritto europeo di esercitare la propria efficacia uniformizzante, nell'imporre il rispetto dei principi derivanti dai trattati e dal diritto derivato.

Sebbene la sentenza in commento sia stata resa nell'ambito di un procedimento interno dai contorni ben definiti, dunque, non è da escludersi che i principi in essa affermati possano, a cascata, essere ripresi anche in altri ordinamenti, soprattutto in quelli caratterizzati da un sistema sanitario universalistico come il nostro. In Inghilterra, ad esempio, negli ultimi anni è andato consolidandosi un corposo filone giurisprudenziale relativo ai criteri di ammissione o di esclusione di determinati pazienti dall'accesso a farmaci off-label, oppure a condizioni diverse da quelle stabilite dalle competenti amministrazioni sanitarie²⁸. Dopo una prima fase caratterizzata da un tendenziale approccio di *self-restraint* da parte dei giudici di merito chiamati a valutare la legittimità delle soluzioni elaborate dall'amministrazione sanitaria, lo scrutinio ha iniziato a diventare progressivamente più intenso, soprattutto in relazione ai difficili bilanciamenti tra tutela della salute individuale (e, dunque, di efficacia del trattamento anche per un singolo paziente) e complessivo equilibrio economico-finanziario del sistema sanitario²⁹.

In una sentenza di alcuni anni fa, relativa all'accesso ad un farmaco efficace per la cura del cancro renale, ma molto costoso, la High Court ha, per esempio, avuto modo di sottolineare come le valutazioni di carattere finanziario non possano assumere un'assoluta prevalenza sulla decisione clinica, poiché deve essere tenuta in debito conto anche la situazione soggettiva del paziente³⁰. Ancora, in un'altra vicenda, quasi contemporanea alla precedente, i giudici inglesi ebbero modo di pronunciarsi proprio sui criteri di accesso al farmaco Avastin, per un trattamento oncologico, prima che esso venisse incluso tra i medicinali dispensati dal National Healthcare Service. In quell'occasione, la Corte evidenziò che, nelle decisioni sull'ammissione o meno di un paziente a un trattamento non ancora ammesso al finanziamento pubblico, le valutazioni economiche non possono travolgere in termini assoluti quelle cliniche³¹.

Nonostante la prospettiva di partenza sia diversa rispetto a quella della Corte di Giustizia nel caso in commento, non è da escludersi che, con riguardo a simili procedimenti giurisdizionali l'eco della pronuncia europea possa farsi sentire

²⁷ C-29/17, *Novartis Farma*, paragrafo 48, nel quale viene richiamato l'art. 168, par. 7 TFUE.

²⁸ In argomento si veda E. Jackson, *Law and the Regulation of Medicines*, cit.

²⁹ Per alcune più ampie considerazioni circa il *judicial review* per le questioni allocative in campo sanitario nel sistema sanitario inglese cfr. J.A. King, *The justiciability of resource allocation*, in *Modern Law Review*, 70(2), 2007, 197 ss.

³⁰ *R (Murphy) v. Salford Primary Care Trust* [2008] EWHC 1908 (Admin), par. 6. Per ulteriori approfondimenti sulla sentenza sia consentito rinviare a L. Busatta, *La salute sostenibile*, cit., 121 ss.

³¹ *R (on the application of Otley) v Barking and Dagenham NHS Primary Care Trust* [2007] EWHC 1927 (Admin).

nelle Corti inglesi. Nei precedenti ora citati, il *focus* sulla sostenibilità economica della terapia richiesta dai pazienti riguardava il potenziale impatto a carico della collettività della decisione amministrativa: ammettere un singolo paziente ad un trattamento molto costoso implica, necessariamente, escludere altri, in un contesto di risorse intrinsecamente scarse come è un sistema sanitario universalistico. D'altro canto, la portata della sentenza *Novartis Farma* potrebbe favorire uno scrutinio ancor più intenso sulle decisioni allocative in campo medico e, a condizione che siano rispettati i doveri canonici di sicurezza per i pazienti, anche ad una maggiore elasticità nella prescrizione di farmaci *off-label*.

Proprio qualora il rapporto di costo-efficacia risulti positiva anche in termini di risparmio su eventuali cure future, di prevenzione di comorbidità o di cronicità, una valutazione di medio e lungo periodo sull'accesso ad una determinata terapia farmacologica potrebbe essere favorevole non solo per il singolo paziente, ma per la collettività in generale.

Sulla base di queste considerazioni, dunque, l'ulteriore tassello del complicato mosaico della vicenda *Avastin-Lucentis* rivela un significativo potenziale, proprio per i diritti nazionali. Per effetto del dialogo tra giudici, Corte costituzionale e legislatore, in una prospettiva strettamente interna, la vicenda ha condotto ad una significativa modifica della disciplina italiana sull'accesso ai farmaci *off-label*, consentendo di includere nelle valutazioni pubbliche anche la dimensione economico-finanziaria nell'ottica della promozione della salute come interesse della collettività ad avere un sistema sanitario più sostenibile e più efficace³². Spostato sul piano del diritto europeo, il caso ha consentito di "attrarre" in una dimensione sovranazionale quella che pare essere una delle problematiche più urgenti per gli odierni sistemi sanitari, consentendo di proiettare i relativi effetti anche sulle decisioni interne dei singoli Stati membri.

³² In questa prospettiva anche L. Pace, *I vincoli di spesa e le esigenze di bilancio nelle dinamiche della spesa farmaceutica. Profili di costituzionalità*, cit., 149.