

Publicato il 18/07/2023

N. 12141/2023 REG.PROV.COLL.
N. 10902/2022 REG.RIC.



R E P U B B L I C A I T A L I A N A

IN NOME DEL POPOLO ITALIANO

Il Tribunale Amministrativo Regionale per il Lazio

(Sezione Terza Quater)

ha pronunciato la presente

SENTENZA

sul ricorso numero di registro generale 10902 del 2022, integrato da motivi aggiunti, proposto da

Grunenthal Italia S.r.l., in persona del legale rappresentante pro tempore, rappresentata e difesa dagli avvocati Mauro Putignano, Sonia Selletti, con domicilio digitale come da PEC da Registri di Giustizia;

contro

Aifa Agenzia Italiana del Farmaco, in persona del legale rappresentante pro tempore, rappresentata e difesa dall'Avvocatura Generale dello Stato, domiciliataria ex lege in Roma, via dei Portoghesi, 12;

nei confronti

Sandoz Spa, in persona del legale rappresentante pro tempore, rappresentata e difesa dall'avvocato Claudio Marrapese, con domicilio digitale come da PEC da Registri di Giustizia;

e con l'intervento di

ad adiuvandum:

Farmindustria – Associazione delle Imprese del Farmaco, in persona del

legale rappresentante pro tempore, rappresentata e difesa dagli avvocati Mauro Putignano, Sonia Selletti, con domicilio digitale come da PEC da Registri di Giustizia;

per l'annullamento

Per quanto riguarda il ricorso introduttivo:

- dell'Aggiornamento della Lista di Trasparenza pubblicato sul sito web di **AIFA** in data 20 settembre 2022, nella parte in cui ha inserito nella lista medesima le specialità medicinali per la terapia del dolore a base di buprenorfina e tramadolo cloridrato;

nonché di tutti gli atti presupposti, conseguenti e comunque connessi, ivi espressamente comprendendosi:

- del parere reso dalla Commissione Tecnico-Scientifica di **Aifa** nella riunione del 7, 8 e 9 settembre 2022, non conosciuto;

- del provvedimento (di data ed estremi ignoti) con cui **Aifa** ha recepito il parere della CTS ed ha deliberato di procedere alla revisione della Lista di Trasparenza nei termini sopra indicati;

- la comunicazione inviata a mezzo p.e.c. in data 19 settembre 2022.

Per quanto riguarda i motivi aggiunti presentati da Grunenthal Italia S.r.l. il 13/1/2023:

- del documento (non meglio qualificato) osteso da **AIFA** in data 26 ottobre 2022 e relativi allegati, asseritamente costituente il “fascicolo istruttorio” sottoposto all'esame della CTS ai fini dell'espressione del parere impugnato

Per quanto riguarda i motivi aggiunti presentati da Grunenthal Italia S.r.l. il 17/4/2023:

dell'aggiornamento della lista di trasparenza del 16 gennaio 2023, nella parte in cui ha confermato il raggruppamento relativo al principio attivo tramadolo cloridrato per i farmaci diversi da quello di titolarità della ricorrente, con l'indicazione del rispettivo prezzo di riferimento.

Visti il ricorso, i motivi aggiunti e i relativi allegati;

Visti gli atti di costituzione in giudizio di **Aifa** Agenzia Italiana del Farmaco e di Sandoz Spa;

Visti tutti gli atti della causa;

Relatore nell'udienza pubblica del giorno 27 giugno 2023 la dott.ssa Francesca Ferrazzoli e uditi per le parti i difensori come specificato nel verbale;

Ritenuto e considerato in fatto e diritto quanto segue.

FATTO e DIRITTO

1. Questi i fatti per cui è causa.

Grunenthal Italia S.r.l. è un'azienda impegnata principalmente in attività di ricerca e sviluppo nel campo della terapia del dolore cronico, titolare, per quanto qui di interesse, delle A.I.C. delle specialità medicinali Transtec cerotti transdermici e Contramal, rispettivamente a base di Buprenorfina e Tramadolo cloridrato, entrambi appartenenti alla categoria degli analgesici oppioidi.

Per entrambe le specialità medicinali, che sono a brevetto scaduto, da diversi anni sono in commercio farmaci equivalenti.

In data 19 settembre 2022 la ricorrente ha ricevuto una comunicazione p.e.c. con cui il Settore HTA ed economia del farmaco informava che *“a seguito di parere favorevole espresso dalla CTS nella riunione del 7, 8 e 9 settembre u.s., circa l’inserimento in lista di trasparenza delle specialità medicinali per la terapia del dolore a base di buprenorfina e tramadolo”* i medicinali Transtec e Contramal, nelle confezioni ivi specificate, sarebbero state inserite nella prima lista di trasparenza utile, nei rispettivi raggruppamenti di riferimento.

In data 20 settembre 2022 la ricorrente ha poi formalizzato l'istanza di accesso - effettuata per le vie brevi il 19 settembre 2022 - al verbale della CTS contenente i criteri con i quali era stato deliberato tale approccio.

Ha chiesto, altresì, il differimento dell'inserimento *“dei prodotti Contramal e Transtec di cui la scrivente è titolare, nella lista di trasparenza ... Ciò al fine di consentirci di effettuare i dovuti approfondimenti, in modo da poter instaurare un confronto tecnico*

sull'argomento, una volta ricevuto, da parte vostra, riscontro alla nostra richiesta effettuata in data 19.09.2022".

Nel pomeriggio del 20 settembre 2020 è stato pubblicato sul sito dell'Agenzia l'aggiornamento della Lista di Trasparenza, che vede l'inserimento nei nuovi raggruppamenti delle specialità medicinali Transtec e Contramal, di titolarità della ricorrente, con la precisazione che i nuovi prezzi di riferimento avranno decorrenza dal giorno successivo.

Con il ricorso in esame, la Grunenthal Italia ha chiesto l'annullamento, previa adozione delle opportune misure cautelari, del predetto Aggiornamento della Lista di Trasparenza e di tutti gli atti presupposti.

Con l'unico articolato motivo di diritto ha censurato: la violazione e/o falsa applicazione degli artt. 3, 7, 8, 9, 10 e 10 bis l. 241/1990 e del regolamento di attuazione di **Aifa**; la violazione del principio del contraddittorio e dei diritti di partecipazione procedimentale; l'eccesso di potere per contraddittorietà e perplessità nell'operato di **Aifa**; il difetto di istruttoria e carenza assoluta di motivazione.

Ha evidenziato in particolare che "la decisione di **AIFA** è in contrasto con quanto ritenuto dalla stessa Agenzia nel 2007, quando la CTS, nel rendere un "parere sul non inserimento di farmaci generici nella lista di riferimento per questioni di sanità pubblica", ha affermato che per i farmaci per la terapia del dolore "il criterio generale dovrà comunque essere il non inserimento nelle liste di trasparenza, al fine di evitare switch che possano portare a criticità di tipo clinico". Un parere teso a "tutelare i pazienti e funzionale a garantire più elevati indici di sicurezza della terapia, che oggi è superato improvvisamente senza che ne siano esplicitate le ragioni".

La *ratio* del non inserimento in lista di trasparenza risponderrebbe alla precipua esigenza di garantire che la terapia del dolore venga costantemente gestita sotto stretto intervento e controllo del medico e senza automatismi o repliche predeterminate. Il clinico – specialista – dovrebbe valutare costantemente tutti i fattori di rischio di abuso, calibrando la prescrizione all'intensità del dolore, alla tollerabilità e agli obiettivi di cura, specie per i trattamenti a lungo

termine. E ciò tenendo conto che l'efficacia e la tollerabilità di tali farmaci possono differire in modo significativo a seconda del paziente per motivi diversi, anche legati alla presenza concomitante di altre patologie. Per chiunque assuma oppioidi sarebbe perciò impossibile prevedere chi sia realmente vulnerabile allo sviluppo di una forma di dipendenza. Ancora, minime variazioni della dose potrebbero causare effetti avversi o risultare inefficaci. Sia per la natura del prodotto, sia per lo stato soggettivo (dolore) per cui se ne prevede l'impiego, l'appropriatezza terapeutica richiederebbe il costante intervento e monitoraggio del medico per l'individuazione della “*dose ottimale*”, che dovrebbe garantire l'equilibrio tra un adeguato sollievo dal dolore e un profilo di sicurezza accettabile. Ciò avverrebbe attraverso la “*titolazione della dose*”, e cioè con aggiustamenti continui e mirati che richiedono un approccio personalizzato

I provvedimenti gravati non ricadrebbero nel meccanismo classico di aggiornamento mensile della lista di trasparenza, che si attua con iter semplificato al realizzarsi di presupposti rigorosamente predefiniti e vincolanti (disponibilità sul mercato di un nuovo farmaco equivalente con prezzo di rimborso più basso). L'inserimento dei farmaci della ricorrente nei nuovi raggruppamenti della lista di trasparenza sarebbe del tutto sganciata da modifiche del mercato: i provvedimenti in questa sede impugnati discenderebbero da una nuova e diversa valutazione in ordine alla ricorrenza delle condizioni di sostituibilità automatica dei medicinali oppioidi, non esplicitate dall'Agenzia.

La ricorrente non sarebbe stata coinvolta nel procedimento amministrativo che ha portato all'inserimento nella lista *de qua* i propri farmaci. In particolare non avrebbe potuto produrre le proprie osservazioni, né controdedurre a quanto ritenuto da **Aifa**.

In data 12 ottobre ha spiegato intervento *ad adiuvandum* Farindustria, evidenziando in particolare che “*anche codesto Ill.mo Tribunale con sentenza n. 7237/2021 - richiamata anche dalla ricorrente - ha avuto modo di chiarire che un*

farmaco contenente una sostanza oppiacea “è assoggettato a una disciplina normativa speciale che ne preclude l’inserimento nella lista di trasparenza dei medicinali equivalenti, ai sensi e per gli effetti di cui al citato art.7, comma 1, del d.l. n. 347/2001, ed è, quindi, rimborsato dal SSN al prezzo pieno, poiché non sostituibile da altri prodotti con lo stesso principio attivo, anche se questi ultimi siano meno cari del prodotto della ricorrente”.

In particolar modo, il Giudice di primo grado avrebbe richiamato anche il suddetto parere reso dalla CTS di **AIFA** nella seduta del 06.11.2007 in cui si dà atto che per i farmaci indicati per la terapia del dolore il criterio generale da seguire è quello del “*non inserimento nelle liste di trasparenza, al fine di evitare switch che possano portare a criticità di tipo clinico*”.

Si è costituita l’**Aifa**, contestando tutto quanto *ex adverso* dedotto ed evidenziando, tra le altre cose, che “*La disciplina applicabile in materia di stupefacenti e sostanze psicotrope è costituita dal D.P.R. 9 ottobre 1990, n. 309. È bene fin da subito precisare che il principio attivo tramadolo, pur essendo un analgesico oppioide, non è più classificato come medicinale ad azione stupefacente e psicotropa ai sensi del citato D.P.R. in quanto il decreto del Ministro della Salute del 19 giugno 2006 ne ha stabilito l’esclusione dall’elencazione di cui al citato D.P.R.. Diversamente, il principio attivo buprenorfina è, ad oggi, ancora inserito all’interno degli elenchi di cui al citato Testo unico, seppur usufruisce di modalità di prescrizione semplificate ai fini della terapia del dolore*”.

Successivamente alla proposizione del ricorso in esame, il Decreto ministeriale del 29 luglio 2022, entrato in vigore l'8 novembre 2022, in coerenza con i pareri resi dall’Istituto superiore di sanità e dal Consiglio superiore di sanità, ha inserito il p.a. Tramadolo, nelle Tabelle delle sostanze stupefacenti e psicotrope di cui al DPR 309/90 ed ha adottato una serie di misure dirette a garantirne l’appropriatezza prescrittiva.

Aifa in particolare ha rilevato che il principio attivo buprenorfina sarebbe un analgesico oppioide soggetto alla disciplina del d.P.R. 309/1990, inserito nell’ambito della “*Tabella dei medicinali*”, Sezione D, Allegato III bis, il quale usufruisce di modalità di prescrizione semplificate nella terapia del dolore.

Alla luce della peculiarità della disciplina dettata circa i farmaci per la riabilitazione delle tossicodipendenze, rispetto a quelli indicati per la terapia del dolore, solo con riferimento ai farmaci di cui alla sezione A si ravviserebbero i motivi ostativi all'inserimento in lista di trasparenza, quali la necessaria supervisione del medico in tutte le fasi di prescrizione e somministrazione mediante ricetta a ricalco, il programma terapeutico individualizzato, l'assenza della distribuzione in convenzionata ecc.

Al contrario, nell'ipotesi di utilizzo delle specialità medicinali di cui alla sezione D per la terapia del dolore, distribuiti nel canale della convenzionata, ove tali medicinali siano ritenuti equivalenti e sussistano i presupposti prescritti dalla normativa vigente, non ne sarebbe precluso l'inserimento in lista di trasparenza. Poiché in lista di trasparenza sono state inserite le sole specialità medicinali di cui alla Sezione D, ne consegue che si tratta esclusivamente dei farmaci somministrati per la terapia del dolore e non invece delle specialità medicinali utilizzate per il trattamento degli stati di tossicodipendenza, sotto la stretta guida del medico prescrittore.

Ha evidenziato inoltre che nel verbale della CTS si legge: *“La CTS prende atto dell'istruttoria degli Uffici relativamente ai farmaci per la terapia del dolore. Considerando che i farmaci in oggetto sono esclusivamente forme orali e transdermiche, con uguale composizione in principi attivi, forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie, ritiene, tenuto conto anche di esperienze regionali già attuate, che i farmaci all'interno di ciascun raggruppamento abbiano pari efficacia e sicurezza e siano pertanto sostituibili tra loro”*.

Si è opposta all'accoglimento del ricorso in esame anche la controinteressata Sandoz, sostenendo che **Aifa** starebbe procedendo ad una progressiva inclusione di nuovi raggruppamenti di farmaci in precedenza non inseriti in lista di trasparenza, così aggiornandola, in applicazione dei criteri di riferimento di cui alla determinazione del direttore generale n. 166/2021. In particolare, lo scenario oggi sarebbe profondamente cambiato nell'attuale stato delle conoscenze tecniche, nonché di farmacovigilanza per quanto

concerne l'uso e efficacia dei medicinali generici e dei corrispondenti prodotti originator a base di sostanze analgesici oppioidi, al punto che le sopraggiunte esperienze scientifiche nel frattempo acquisite sempre più nella pratica clinica e medica avrebbero mosso l'**AIFA** per il tramite della CTS a rioccuparsi della questione dei farmaci *de quibus* ai fini del loro raggruppamento all'interno della lista di trasparenza secondo i criteri di inclusione progressiva dettati dalla summenzionata determinazione direttoriale n. 166/2021. Il giudizio di **Aifa** costituirebbe espressione di discrezionalità tecnica e dovrebbe essere condotto sulla base ed alla stregua di valutazioni ed analisi tecnico-scientifiche che, in relazione alla sempre maggiore complessità delle strutture molecolari interessate, ben potrebbe includere quelle formule di equivalenza terapeutica acquisite nell'esperienza di pratica clinica o medica. Nel caso in esame, **Aifa** avrebbe accertato che *“che il medicinale di riferimento della ricorrente ed il corrispondente farmaco generico della Sandoz come risultanti dalla valutazione favorevole già compiuta in sede registrativa secondo la procedura di generic application (art 10 d.lgs 219/2006), rispondono pienamente alle caratteristiche tecniche di equivalenza indicate da detta norma come correttamente recepite e declinate a livello generale nella determina **AIFA** DG n. 166/2021 che rendono le formulazioni a confronto “essenzialmente simili”, poiché hanno uguale concentrazione di composizione quali-quantitativa in principi attivi, nonché hanno la medesima forma farmaceutica, la medesima via di somministrazione e modalità di rilascio, unità e dosi unitarie uguali. Essi hanno entrambi la medesima efficacia terapeutica in termini di indicazioni terapeutiche e di posologia, nonché di istruzioni e avvertenze di impiego per la somministrazione del farmaco sia esso originator oppure generico”*. La decisione in ordine alla sostituibilità del farmaco c.d switch sarebbe sempre rimessa solo al medico curante e sotto la sua responsabilità professionale, in forza di quanto previsto dall'art. 7 comma 2 del d.l. n. 347 del 2001 (*“Il medico nel prescrivere i farmaci di cui al comma 1, aventi un prezzo superiore al minimo, può apporre sulla ricetta adeguata indicazione secondo la quale il farmacista all'atto della presentazione, da parte dell'assistito, della ricetta non può sostituire il farmaco prescritto con un medicinale uguale avente un prezzo più basso di quello originariamente prescritto*

dal medico stesso”). Il medico curante prescrittore rivestirebbe, quindi, nel nostro ordinamento un ruolo centrale

Con ordinanza n. 6612 del 24 ottobre 2022 è stata respinta l’istanza cautelare, *“Considerato che, ad una sommaria delibazione propria di questa fase del giudizio, sembrerebbe non sussistere il fumus di fondatezza, atteso che nel parere rilasciato dalla Conferenza di servizi si legge che: “La CTS prende atto dell’istruttoria degli Uffici relativamente ai farmaci per la terapia del dolore. Considerando che i farmaci in oggetto sono esclusivamente forme orali e transdermiche, con uguale composizione in principi attivi, forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie, ritiene, tenuto conto anche di esperienze regionali già attuate, che i farmaci all’interno di ciascun raggruppamento abbiano pari efficacia e sicurezza e siano pertanto sostituibili tra loro”.*

In sede di appello, il Consiglio di Stato con propria decisione n. 5858 del 16 dicembre 2022, ha riformato la predetta ordinanza sospendendo l’efficacia dei provvedimenti impugnati con la seguente motivazione: *“Considerato che l’appello pone una serie di questioni non sprovviste di elementi di fumus boni iuris e comunque meritevoli di più compiuto approfondimento – in considerazione della complessità delle tematiche tecniche sottese, delle integrazioni istruttorie che esse impongono e della delicatezza e latitudine degli interessi implicati – il che suggerisce l’opportunità di sollecitare la trattazione del merito innanzi al giudice di primo grado e, al contempo, di preservare la sfera della parte ricorrente da effetti pregiudizievoli e irreversibili, sospendendo l’esecuzione degli atti impugnati e lasciando la res adhuc integra”.*

I Giudici di secondo grado hanno altresì ordinato ad **AIFA** di depositare *“tutti gli atti del procedimento istruttorio sfociato nell’adozione dell’atto gravato”.*

Con un primo ricorso per motivi aggiunti notificato in data 27 dicembre 2022, Grunenthal ha chiesto l’annullamento del documento osteso da **AIFA** in data 26 ottobre 2022 e relativi allegati, asseritamente costituente il *“fascicolo istruttorio”* sottoposto all’esame della CTS ai fini dell’espressione del parere impugnato con il ricorso introduttivo.

A sostegno della propria domanda, ha articolato i motivi di diritto sintetizzati come segue:

- *“Eccesso di potere per contraddittorietà e perplessità nell’operato di **Aifa**; difetto di istruttoria e carenza assoluta di motivazione”*: risulterebbe *per tabulas* che nel *“verbale riassuntivo”* della riunione del 7, 8, 9 e 14 settembre 2022 la CTS non aveva fatto alcun cenno al suo precedente parere del 2007, né alle precedenti ragioni che giustificavano il non inserimento dei predetti medicinali in Lista di trasparenza. Essendovi stato un mutamento di indirizzo da parte di **Aifa**, l’Amministrazione avrebbe dovuto esplicitare le ragioni che avrebbero consentito il superamento del precedente convincimento;

- *“Eccesso di potere per travisamento, illogicità manifesta, sviamento, contraddittorietà e perplessità nell’operato di **Aifa**; difetto di istruttoria e di motivazione sotto altro profilo; violazione del principio del legittimo affidamento; violazione e/o falsa applicazione dell’allegato 1 punto 3 della determina **Aifa** n. 166/2021 e dell’art. 3 l. 241/1990”*: il documento istruttorio osteso il 26 ottobre 2022 confermerebbe la centralità del medico nell’ottica della personalizzazione della cura; non conterrebbe alcun approfondimento di carattere tecnico - scientifico di farmacovigilanza sul profilo del rischio connesso ad uno switch non controllato dal medico, quale si realizza nel caso di sostituibilità automatica delle specialità medicinali ad opera del farmacista; non ci sarebbe nessun documento di approfondimento successivo al parere CTS del 2007. Ancora, la Determina **AIFA** n. 166/2021, al punto 3 dell’allegato 1, prevedrebbe l’obbligo di consultare la CTS *“qualora sia opportuno un approfondimento sull’effettiva sostituibilità dei medicinali ai fini dell’inserimento in lista di trasparenza”*. Da ciò deriverebbe che vi sono casi in cui l’identità di principio attivo e la sussistenza delle altre condizioni *“formali”* di cui all’art. 7, co. 1, d.l. 347/2001 non sarebbero sufficienti a giustificare l’inserimento in lista di trasparenza di specifiche categorie di farmaci, che presentano criticità specifiche in tema di continuità terapeutica tali da sconsigliare l’automatica sostituibilità;

- “*Violazione e/o falsa applicazione degli artt. 3, 7, 8, 9, 10 e 10 bis l. 241/1990 e del regolamento di attuazione di Aifa; violazione del principio del contraddittorio e dei diritti di partecipazione procedimentale*”: il documento in questa sede impugnato presenterebbe gli stessi vizi afferenti alla violazione delle norme sul procedimento amministrativo di cui al ricorso introduttivo.

Successivamente, in data 16 gennaio 2023, **Aifa** ha pubblicato il nuovo aggiornamento della Lista di trasparenza, che ha confermato la presenza del raggruppamento relativo al principio attivo tramadolo cloridrato, con l’indicazione dei farmaci equivalenti e con la sola esclusione dell’originator Contramal di titolarità della ricorrente.

Quindi, con un secondo ricorso per motivi aggiunti, la Grünenthal Italia ha chiesto l’annullamento anche di questo provvedimento, nella parte in cui ha confermato il raggruppamento relativo al principio attivo tramadolo cloridrato per i farmaci diversi da quello di titolarità della ricorrente, con l’indicazione del rispettivo prezzo di riferimento.

Secondo la prospettazione del ricorrente, in questo modo tutti i medicinali a base di tramadolo cloridrato, con uguale forma farmaceutica, via di somministrazione, dosaggio e indicazione terapeutica, restano tra loro liberamente sostituibili dal farmacista, ad eccezione del farmaco della ricorrente Contramal.

Non sarebbe stata presente nell’impugnato parere CTS di settembre 2022 una specifica e differenziata valutazione di Contramal rispetto ai generici, né una specifica e differenziata valutazione comparativa tra i soli generici, tale da giustificare la distinzione di status introdotta con la lista di trasparenza del 16 gennaio 2023. La sola esclusione di Contramal dalla lista di trasparenza, e il contestuale mantenimento del “*gruppo di equivalenza*” tramadolo cloridrato con i restanti farmaci generici, non sarebbe sorretto da alcuna istruttoria e da alcuna motivazione.

In data 15 maggio 2023 **Aifa** ha provveduto a depositare in giudizio gli atti del fascicolo istruttorio che hanno portato all’adozione dei provvedimenti

gravati e segnatamente: il verbale della CTS delle riunioni del 7, 8, 9 e 14 settembre 2022; l'istruttoria del settore HTA recante relazione farmaci; l'estratto G.U. Riduzione del prezzo al pubblico della specialità medicinale Transtec; presentazione **Aifa** *“inserimento in lista di trasparenza dei farmaci per la terapia del dolore”* riunione CTS del 7, 8 e 9 settembre 2022; aggiornamento lista trasparenza 2022; aggiornamento lista trasparenza 2023; estratto bollettino regione Toscana; comunicato **Aifa** sicurezza uso medicinali oppioidi; determinazione **Aifa** 166/2021.

In occasione dell'udienza fissata per la discussione del merito della presente controversia, le domande del ricorrente sono state tutte fermamente contestate da **Aifa** e dalla controinteressata Sandoz.

Quest'ultima, in particolare, ha ribadito che *“la bussola della terapia, secondo le numerosissime acquisizioni giurisprudenziali, rimane sempre nelle sole mani del medico, poiché, contrariamente a quanto deduce parte ricorrente, non avviene alcun spostamento di competenze e/o di attribuzioni dal medico al farmacista. Quest'ultimo infatti, anche a seguito dell'iscrizione dei prodotti in lista di trasparenza, nell'attuale quadro normativo di riferimento, continua ad essere un mero esecutore materiale dell'appropriatezza prescrittiva che solo il medico prescrittore, che ha in cura e conosce il proprio paziente, ha la personale direzione e responsabilità, secondo scienza e coscienza, di determinare e controllare nel singolo caso, sulla base del quadro clinico e gli effetti della terapia, il farmaco da somministrare anche, se del caso, in continuità terapeutica con lo stesso/identico prodotto con cui il paziente aveva iniziato la terapia ex art.7 comma 2 d.l. 347/2001, mediante la semplice indicazione sulla ricetta che il farmaco prescritto “non è sostituibile” ... “la precisazione contenuta nella norma al comma 2 del citato art. 7 (più volte ritrascritta nelle sentenze di codesta Sezione): “Il medico nel prescrivere i farmaci di cui al comma 1, aventi un prezzo superiore al minimo, può apporre sulla ricetta adeguata indicazione secondo la quale il farmacista all'atto della presentazione, da parte dell'assistito, della ricetta non può sostituire il farmaco prescritto con un medicinale uguale avente un prezzo più basso di quello originariamente prescritto dal medico stesso...” come pure la precisazione contenuta nel d.l. 6/07/2012 n. 95, art. 15 comma 11-bis, secondo cui: “Il medico che curi un*

paziente, per la prima volta, per una patologia cronica, ovvero per un nuovo episodio di patologia non cronica, per il cui trattamento sono disponibili più medicinali equivalenti, indica nella ricetta del Servizio sanitario nazionale la denominazione del principio attivo contenuto nel farmaco oppure la denominazione di uno specifico medicinale a base dello stesso principio attivo accompagnata dalla denominazione di quest'ultimo. L'indicazione dello specifico medicinale è vincolante per il farmacista ove nella ricetta sia inserita, corredata obbligatoriamente da una sintetica motivazione, la clausola di non sostituibilità” ... lasciano sempre e soltanto al medico curante, a presidio dell’appropriatezza prescrittiva, la possibilità di escludere la sostituibilità del farmaco da parte del farmacista, nel rispetto del principio di libertà terapeutica del medico”.

Pertanto, la decisione in ordine alla sostituibilità del farmaco c.d switch sarebbe sempre rimessa solo al medico curante e sotto la sua responsabilità professionale nella somministrazione del farmaco.

Peraltro, il potere di inserire in lista di trasparenza i farmaci analgesici oppiacei per la terapia del dolore troverebbe il suo fondamento giuridico nelle linee guida **Aifa** approvate con la DG n. 166/2021 recanti i criteri per l’iscrizione in lista di trasparenza anche con riferimento ai nuovi raggruppamenti di farmaci precedentemente non iscritti in lista. Il modello procedimentale seguito sarebbe quello d’ufficio da parte di HTA e non già quello su istanza di parte privata, dunque non troverebbero applicazione le garanzie inerenti l’istituto della comunicazione del preavviso di diniego ex art 10 bis legge 241/90 che varrebbero solo in caso di procedimento avviato su istanza di parte.

Con memorie di replica, la ricorrente ha eccepito l’inammissibilità per tardività del deposito documenti effettuato da **Aifa** contestualmente alla memoria difensiva del 25 maggio 2023 e segnatamente della “*relazione tecnica circa l’inserimento in Lista di Trasparenza dei farmaci utilizzati terapia del dolore e la sostenibilità economica della spesa SSN – ricorso al TAR Lazio proposto da Angelini Pharma S.p.A. c./Aifa*” nonché del deposito documenti effettuato da Sandoz

contestualmente alla memoria del 27 maggio e segnatamente della determina del D.G. di **Aifa** n. 818/2018.

All'udienza del 27 giugno 2023, la causa è stata infine trattenuta in decisione.

2. Preliminarmente deve essere scrutinata l'eccezione sollevata dalla difesa della parte ricorrente, che deduce la tardività del deposito dei documenti effettuato da **Aifa** con la memoria di merito versata in atti in data 25 maggio 2023 e da Sandoz con la memoria di merito versata in atti in data 27 maggio 2023, e ne chiede lo stralcio dagli atti.

La censura è fondata.

Osserva il Collegio che l'art. 73 c.p.a., rubricato "Udienza di discussione", prescrive testualmente che: *"1. Le parti possono produrre documenti fino a quaranta giorni liberi prima dell'udienza, memorie fino a trenta giorni liberi e presentare repliche, ai nuovi documenti e alle nuove memorie depositate in vista dell'udienza, fino a venti giorni liberi"*.

Come noto, secondo orientamento giurisprudenziale pacifico, il deposito tardivo di memorie e documenti ne comporta l'inutilizzabilità processuale (*ex multis*: C. di St. n. 5119/2022).

Orbene, nella fattispecie in esame i documenti *de quibus* sono stati versati in atti dall'Amministrazione in data 25 maggio 2023, e da Sandoz in data 27 maggio 2023, dunque tardivamente rispetto al termine perentorio di cui all'art. 73 comma 1 c.p.a. da computarsi a ritroso dalla data fissata per la udienza di discussione del 27 giugno 2023 e, conseguentemente, devono essere stralciati, non avendo i resistenti allegato neppure genericamente l'estrema difficoltà o l'impossibilità di produrre siffatti atti nei termini, ai sensi dell'art. 54, comma 1, c.p.a.

3. Disposto lo stralcio dei documenti depositati tardivamente, si procede con lo scrutinio del merito del ricorso introduttivo del giudizio e del primo ricorso per motivi aggiunti, che per comunanza delle censure possono essere esaminati congiuntamente.

I predetti ricorsi sono fondati nei limiti e per le ragioni che si vengono ad illustrare.

È da premettere che – per la pacifica giurisprudenza – le valutazioni dell'**AIFA** sono espressione di un potere che presenta significativi profili di discrezionalità tecnica, che, come tale, consente il sindacato giurisdizionale in presenza di profili di eccesso di potere per illogicità o erroneità, tali da evidenziare l'inattendibilità della valutazione tecnico-discrezionale censurata (cfr. *ex multis* Cons. St., sez. III, 22 dicembre 2014, n. 6346; TAR Roma n. 4301/2022).

Pertanto, oggetto del presente giudizio non può essere la legittimità o meno della scelta di inserire le specialità medicinali Transtec cerotti transdermici e Contramal, rispettivamente a base di Buprenorfina e Tramadolo cloridrato, entrambi appartenenti alla categoria degli analgesici oppioidi, all'interno della lista di trasparenza, bensì l'accertamento che tale inserimento sia stato fatto al di fuori del vizio sopra richiamato di eccesso di potere.

L'art. 7 del d.l. 347/2001 prescrive che:

“1. I medicinali, aventi uguale composizione in principi attivi, nonché forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie uguali, sono rimborsati al farmacista dal Servizio sanitario nazionale fino alla concorrenza del prezzo più basso del corrispondente prodotto disponibile nel normale ciclo distributivo regionale, sulla base di apposite direttive definite dalla regione.

2. Il medico nel prescrivere i farmaci di cui al comma 1, aventi un prezzo superiore al minimo, può apporre sulla ricetta adeguata indicazione secondo la quale il farmacista all'atto della presentazione, da parte dell'assistito, della ricetta non può sostituire il farmaco prescritto con un medicinale uguale avente un prezzo più basso di quello originariamente prescritto dal medico stesso.

3. Il farmacista, in assenza dell'indicazione di cui al comma 2, dopo aver informato l'assistito, consegna allo stesso il farmaco avente il prezzo più basso, disponibile nel normale ciclo distributivo regionale, in riferimento a quanto previsto nelle direttive regionali di cui al comma 1.

4. Qualora il medico apponga sulla ricetta l'indicazione di cui al comma 2, con cui ritiene il farmaco prescritto insostituibile ovvero l'assistito non accetti la sostituzione proposta dal farmacista, ai sensi del comma 3, la differenza fra il prezzo più basso ed il prezzo del farmaco prescritto è a carico dell'assistito con l'eccezione dei pensionati di guerra titolari di pensioni vitalizie'.

Come evidenziato dal ricorrente, il presupposto cardine sul quale si regge l'intero sistema è costituito dalla garanzia che i farmaci inseriti all'interno della lista di trasparenza siano effettivamente equivalenti e assolutamente sovrapponibili al prodotto scelto dal medico.

A tale proposito il Consiglio di Stato ha precisato che ai fini dell'inserimento nella lista di trasparenza, l'**AIFA** non può limitarsi a registrare l'esistenza di associazioni fisse di principi attivi facendone discendere, in via automatica, la base giustificativa per l'inserimento in lista di trasparenza.

In particolare, è stato rilevato che *“pur in presenza di un accertamento di bioequivalenza fra le associazioni fisse e i rispettivi monocomponenti, vi è la necessità ... di un accertamento specifico che, muovendo dal confronto tra le associazioni fisse e scongiurando ogni forma di automatismo, accerti tra esse un rapporto di effettiva equivalenza sull'efficacia terapeutica, premessa indefettibile per il successivo inserimento in lista di trasparenza.*

È pur vero che il disposto dell'art. 7, comma 1, del D.L. 347/2001 non impone in modo vincolante il ricorso alla prova specifica della bioequivalenza (specificamente richiesta per i farmaci generici) mediante confronto diretto tra i farmaci in rilievo, ma occorre che il relativo giudizio, rifuggendo da ogni automatismo, trovi diretto fondamento in criteri tecnico scientifici altrettanto validi, tratti dalla letteratura scientifica ovvero da dati di esperienza e sperimentazione, che permettano di tracciare comunque una base obiettiva e verificabile a sostegno della predicata sostituibilità, valutazione che non può che ancorarsi ad un'analisi da effettuare in concreto e in modo specifico rispetto ai farmaci di volta in volta in rilievo ... l'inserimento in lista di trasparenza non può conseguire, con la pretesa automaticità, dal solo rilascio di autorizzazione ex art. 12 del d. lgs. 219/2006, occorrendo viceversa una

prova positiva del raggiungimento della equivalenza terapeutica” (Cons. St., sez. III, 27 ottobre 2022, n. 9142).

Ritiene il Collegio che tale principio assume una valenza ancora più incisiva nei casi, come quello in esame, in cui vengono in considerazione farmaci a base di sostanze oppiacee impiegati per il trattamento della terapia del dolore. In particolare, per questa categoria di farmaci è stato evidenziato come *“gli oppiacei sono infatti associati a una ampia variabilità interindividuale di risposta e talora associati a un potenziale rischio per la vita (Overholser et al. 2011; Wong et al. 2022). Per la diagnosi e il trattamento del dolore, infatti, è fondamentale un approccio personalizzato e incentrato sulla persona, al fine di stabilire un'alleanza terapeutica tra paziente e medico, tant'è che prima di ricorrere ai farmaci oppiacei, si devono considerare quelle caratteristiche dei singoli pazienti che potrebbero influenzare la dose di oppiaceo da somministrare, valutare i fattori di rischio di abuso e implementare periodicamente un monitoraggio e un follow-up (George et al. 2019). Questo garantisce che i farmaci oppiacei vengano utilizzati in modo appropriato e in linea con gli obiettivi del trattamento concordati con il paziente (riduzione dell'intensità del dolore e recupero della funzionalità). Più specificatamente, nella terapia del dolore cronico, l'appropriatezza terapeutica è cruciale per assicurarsi un adeguato sollievo dal dolore e un profilo di sicurezza accettabile, visto che gli oppiacei possono causare importanti effetti avversi, anche se assunti secondo le modalità indicate. I criteri di bioequivalenza, basati su parametri farmacocinetici quali C_{max} e AUC , consentono una possibile variabilità della biodisponibilità dei farmaci generici, che può oscillare da +80% a +125% rispetto all'originatore (Howland, 2010; Gozzo et al. 2022). Nel caso degli oppiacei, nel passaggio da originatore a bioequivalente o da bioequivalente già in uso ad altro bioequivalente, tale variabilità potrebbe verosimilmente causare un insufficiente sollievo dal dolore, da un lato, con la possibile insorgenza di crisi d'astinenza, o un aumento del rischio di effetti collaterali anche gravi dall'altro”* (documento dell' AISD Associazione Italiana per lo Studio del Dolore).

La particolarità di questi farmaci avrebbe dovuto condurre l'**AIFA** ad effettuare un'istruttoria completa diretta a valutare attentamente l'effettiva sostituibilità del farmaco equivalente.

Tale istruttoria non risulta compiuta.

Ed invero, a fronte del parere reso all'esito delle riunioni del 6 e 7 novembre 2007, nel quale la Commissione Tecnico Scientifica dell'**AIFA** aveva affermato che *“il criterio generale per questi farmaci dovrà comunque essere il non inserimento nelle liste di trasparenza al fine di evitare switch che possano portare a criticità di tipo clinico”*, il documento istruttorio depositato dall'**AIFA** si limita a rilevare che *“considerato che i farmaci in oggetto sono esclusivamente forme orali e transdermiche, con uguale composizione in principi attivi, forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie, ritiene, tenuto conto di esperienze regionali già attuate, che i farmaci all'interno di ciascun raggruppamento abbiano pari efficacia e sicurezza e siano pertanto sostituibili tra loro”*.

In realtà, non è stata fatta alcuna valutazione in ordine a quanto prima rilevato e cioè alle difficoltà di effettuare uno switch tra un farmaco ed un altro.

Tale approfondimento istruttorio appare ancor più rilevante se si tiene conto che la biodisponibilità del farmaco può variare da +80% a +125%, e che tale variabilità potrebbe comportare gravi effetti collaterali.

Le difficoltà di effettuare lo switch si desume anche dal riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), documenti che sono approvati dall'**AIFA** o dalla Commissione Europea e che costituiscono parte integrante del provvedimento di AIC del medicinale e che *“raccolgono le informazioni fondamentali sull'efficacia, la sicurezza, l'uso clinico, le controindicazioni, le avvertenze e le precauzioni d'impiego del medicinale emerse durante la valutazione scientifica delle procedure autorizzative”* (così si legge nel sito **AIFA**).

Negli RCP (depositati dalla ricorrente e da questa richiamati nei propri atti difensivi) si stabilisce che *“Il dosaggio di TRANSTEC deve essere adattato alle condizioni del singolo paziente (intensità del dolore, sofferenza, risposta individuale)”* (RCP Transtec), e che *“La posologia deve essere adattata all'intensità del dolore ed alla sensibilità individuale del paziente”* ... *“A dosi singole fino a 2 mg/Kg o dopo dosi multiple fino a 8 mg/Kg/die (fino ad un massimo di 400 mg al giorno), l'efficacia di tramadolo è risultata superiore al placebo e superiore o analoga a paracetamolo, nalbupina,*

petidina o basse dosi di morfina” (RCP Contramal). E' evidente che deve essere il medico a tener presente le necessità cliniche del paziente, l'età e la malattia concomitante, e che, allo scopo di ridurre al minimo il rischio di reazioni avverse correlate agli oppiacei e di identificare la dose idonea, è assolutamente necessario un attento monitoraggio dei pazienti da parte degli operatori sanitari durante il processo di titolazione.

Di tanto è consapevole anche l'**AIFA** che ha inviato ai medici una comunicazione di sicurezza nella quale si raccomanda, in sostanza, la massima precauzione e attenzione nella prescrizione di questi farmaci.

Non può poi ritenersi che l'apposizione della clausola di non sostituibilità possa essere considerata la modalità con la quale si eliminano tutte le criticità sopra evidenziate, perché così facendo si trasformerebbe l'eccezione (e cioè l'apposizione della clausola di non sostituibilità) nella regola.

In particolare, il sistema della non sostituibilità di un farmaco specifico con quello c.d. equivalente gode di una regolamentazione generale, che si applica a qualunque tipo di prescrizione, quale risulta dal comma 11 bis dell'art. 15 d.lgs. 95/2012, per il quale *“Il medico che curi un paziente, per la prima volta, per una patologia cronica, ovvero per un nuovo episodio di patologia non cronica, per il cui trattamento sono disponibili più medicinali equivalenti indica nella ricetta del SSN la denominazione del principio attivo contenuto nel farmaco oppure la denominazione di uno specifico medicinale a base dello stesso principio attivo accompagnata dalla denominazione di quest'ultimo. L'indicazione dello specifico medicinale è vincolante per il farmacista ove nella ricetta sia inserita, corredata obbligatoriamente da una sintetica motivazione, la clausola di non sostituibilità di cui all'art. 11, comma 12, D.L. 24.1.2012 n. 1, convertito, con modificazioni, dalla L. 24.3.2012 n. 27. L'indicazione è vincolante per il farmacista anche quando il farmaco indicato abbia un prezzo pari a quello di rimborso, fatta comunque salva la diversa richiesta del cliente”*.

Quanto alla sostituibilità del farmaco il comma 12 dell'art. 11, l. 27/12, dispone che *“Il medico, nel prescrivere un farmaco, è tenuto, sulla base della sua specifica competenza professionale, ad informare il paziente dell'eventuale presenza in commercio di*

medicinali aventi uguale composizione in principi attivi, nonché forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio e dosaggio unitario uguali. Il farmacista, qualora sulla ricetta non risulti apposta dal medico l'indicazione della non sostituibilità del farmaco prescritto, dopo avere informato il cliente e salvo diversa richiesta di quest'ultimo, è tenuto a fornire il medicinale prescritto quando nessun medicinale fra quelli indicati nel primo periodo del presente comma abbia prezzo più basso ovvero, in caso di esistenza in commercio di medicinali a minor prezzo rispetto a quello del medicinale prescritto, a fornire il medicinale avente prezzo più basso”.

Infine, l'art. 7 del d.l. n. 347/2001, come già visto, prevede che “1. I medicinali, aventi uguale composizione in principi attivi, nonché forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie uguali, sono rimborsati al farmacista dal Servizio sanitario nazionale fino alla concorrenza del prezzo più basso del corrispondente prodotto disponibile nel normale ciclo distributivo regionale, sulla base di apposite direttive definite dalla regione. 2. Il medico nel prescrivere i farmaci di cui al comma 1, aventi un prezzo superiore al minimo, può apporre sulla ricetta adeguata indicazione secondo la quale il farmacista all'atto della presentazione, da parte dell'assistito, della ricetta non può sostituire il farmaco prescritto con un medicinale uguale avente un prezzo più basso di quello originariamente prescritto dal medico stesso. Il farmacista, in assenza dell'indicazione di cui al comma 2, dopo aver informato l'assistito, consegna allo stesso il farmaco avente il prezzo più basso, disponibile nel normale ciclo distributivo regionale, in riferimento a quanto previsto nelle direttive regionali di cui al comma 1. Qualora il medico apponga sulla ricetta l'indicazione di cui al comma 2, con cui ritiene il farmaco prescritto insostituibile ovvero l'assistito non accetti la sostituzione proposta dal farmacista, ai sensi del comma 3, la differenza fra il prezzo più basso ed il prezzo del farmaco prescritto è a carico dell'assistito con l'eccezione dei pensionati di guerra titolari di pensioni vitalizie”.

Da quanto sopra discende che la regola generale è quella per cui la clausola di non sostituibilità viene apposta solo in casi particolari, tant'è che è prescritta la necessità che il medico motivi tale scelta, con la conseguenza che di norma il farmacista è tenuto a consegnare il farmaco avente il prezzo più basso.

Solo in via eccezionale, il medico può apporre la clausola di non sostituibilità e il farmacista può consegnare al paziente il farmaco espressamente indicato dal medico senza che il paziente sia obbligato per la maggior somma.

Da ultimo, non può ritenersi che tale inserimento nelle liste di trasparenza sia possibile solo in base al principio del risparmio della spesa.

Seppure è vero che la crisi economica finanziaria degli ultimi anni ha indirizzato sempre più il legislatore verso scelte mirate al contenimento delle spese e all'individuazione di un sistema in grado, attraverso la standardizzazione dei costi della sanità su base nazionale, di ridurre gli sprechi del settore, è da rilevare che la giurisprudenza della Corte costituzionale ha ritenuto che i cc.dd. livelli essenziali delle prestazioni dei diritti civili e sociali, ai sensi dell'art. 117, comma 2, lett. m) della Costituzione, devono sempre essere garantiti a tutti i consociati.

In sostanza, deve comunque essere garantito quel nucleo ineliminabile di prestazioni cui il legislatore non può sottrarsi e che gli individui possono continuare a pretendere.

La Corte costituzionale ha ritenuto che se le esigenze economiche *“nel bilanciamento dei valori costituzionali operato dal legislatore, avessero un peso assolutamente preponderante, tale da comprimere il nucleo essenziale del diritto alla salute connesso all'inviolabile dignità della persona umana, ci si troverebbe di fronte a un esercizio macroscopicamente irragionevole della discrezionalità legislativa”* (cfr. Corte cost., sentt. nn. 304/1994, 309/1999, 509/2000, 252/2001, 432/2005, 354/2008, 299 e 269/2010, 61/2011).

In conclusione, il ricorso introduttivo del giudizio ed i primi motivi aggiunti devono essere accolti sotto il profilo del difetto di istruttoria, non avendo l'**AIFA** espletato un'adeguata valutazione in ordine alle conseguenze dello switch tra un farmaco ed un altro.

4. Il secondo ricorso per motivi aggiunti deve essere dichiarato improcedibile per sopravvenuta carenza di interesse atteso che ha ad oggetto l'aggiornamento della lista di trasparenza già annullata *in parte qua*.

Peraltro detto aggiornamento presenta vizi analoghi a quelli di cui al ricorso introduttivo.

5. Stante la complessità della questione le spese possono essere compensate.

P.Q.M.

Il Tribunale Amministrativo Regionale per il Lazio (Sezione Terza Quater), definitivamente pronunciando sui ricorsi, come in epigrafe proposti, accoglie il ricorso introduttivo del giudizio ed il primo ricorso per motivi aggiunti, dichiara improcedibile il secondo ricorso per motivi aggiunti.

Spese compensate.

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

Così deciso in Roma nella camera di consiglio del giorno 27 giugno 2023 con l'intervento dei magistrati:

Maria Cristina Quiligotti, Presidente

Roberto Vitanza, Consigliere

Francesca Ferrazzoli, Primo Referendario, Estensore

L'ESTENSORE
Francesca Ferrazzoli

IL PRESIDENTE
Maria Cristina Quiligotti

IL SEGRETARIO