

CONSIGLIO DI STATO – Sezione III – sentenza n. 9142 del 25 ottobre 2022

PER L'INSERIMENTO IN LISTA DI TRASPARENZA OCCORRE LA PROVA POSITIVA DEL RAGGIUNGIMENTO DELLA EQUIVALENZA TERAPEUTICA

È la bioequivalenza la via maestra per giungere alla riprova dell'equivalenza terapeutica, dal momento che in tal modo si accerta che la variabilità dell'andamento temporale della concentrazione plasmatica di sostanza attiva non superi un certo intervallo di variabilità ritenuta compatibile con l'equivalenza terapeutica; questo comporta una equivalente concentrazione di sostanza attiva nel sito di azione e, pertanto, un effetto terapeutico equivalente.

E una tale soglia di fungibilità rileva rispetto a distinte associazioni fisse di farmaci, di guisa che 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.

Il Consiglio di Stato in sede giurisdizionale (Sezione Terza) ha pronunciato la presente

SENTENZA

sul ricorso numero di registro generale 5081 del 2022, proposto dalla società Servier Italia S.p.a., in persona del legale rappresentante pro tempore, rappresentata e difesa dagli avvocati Francesco Cataldo e Diego Vaiano, con domicilio digitale come da PEC da Registri di Giustizia e domicilio eletto presso lo studio dell'avvocato Diego Vaiano in Roma, Lungotevere Marzio, n. 3;

contro

l'A.i.f.a. - Agenzia italiana del farmaco, in persona del legale rappresentante pro tempore, rappresentata e difesa ex lege dall'Avvocatura Generale dello Stato, con domicilio digitale come da PEC da Registri di Giustizia e domicilio fisico in Roma, via dei Portoghesi, n. 12;

nei confronti

di Doc Generici S.r.l., 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 domicilio eletto in Roma, via Balduina, n. 114;

di Zentiva Italia S.r.l., in persona del legale rappresentante pro tempore, rappresentata e difesa dagli avvocati Alberto Mocchi e Leonardo De Vecchi, con domicilio digitale come da PEC da Registri di Giustizia;

e con l'intervento di

ad opponendum

di Egualea – Associazione industrie farmaci accessibili, in persona del legale rappresentante pro tempore, rappresentata e difesa dall'avvocato Claudio Marrapese, con domicilio digitale come da PEC da Registri di Giustizia;

per la riforma

della sentenza del Tribunale Amministrativo Regionale per il Lazio, sede di Roma (Sezione Terza), n. 3827/2022.

Visti il ricorso in appello e i relativi allegati;

Visti gli atti di costituzione in giudizio di Doc Generici S.r.l., di A.i.f.a. - Agenzia Italiana del Farmaco e di Zentiva Italia S.r.l., nonché l'intervento ad opponendum di Egualia – Associazione industrie farmaci accessibili;

Visti tutti gli atti della causa;

Relatore nell'udienza pubblica del giorno 6 ottobre 2022 il Cons. Umberto Maiello e dato atto della presenza, ai sensi di legge, degli avvocati delle parti come da verbale dell'udienza;

Ritenuto e considerato in fatto e diritto quanto segue.

FATTO e DIRITTO

1. La società Servier Italia S.p.A., odierna appellante, è un'azienda farmaceutica titolare dei diritti di commercializzazione in Italia relativi, tra gli altri, alla specialità medicinale TRIPLIAM, a base dell'associazione fissa fra i principi attivi Perindopril + Indapamide + Amlodipina, indicata come terapia di sostituzione per il trattamento dell'ipertensione essenziale, in pazienti adeguatamente controllati con i singoli principi attivi somministrati contemporaneamente allo stesso dosaggio dell'associazione fissa, ma come prodotti separati.

Con il ricorso di primo grado, integrato da motivi aggiunti, la società contestava l'inserimento di altre specialità medicinali aventi a propria base la suddetta associazione fissa di principi attivi e, in ogni caso, del proprio farmaco, all'interno della lista di trasparenza redatta ai sensi e per gli effetti dell'articolo 7 del D.L. n. 347/2001 ossia della lista che raggruppa al suo interno i medicinali in relazione ai quali trovano applicazione i meccanismi di sostituzione automatica delle prescrizioni e di limitazione del prezzo di rimborso a carico del SSN.

1.1. Segnatamente, la società chiedeva al TAR per il Lazio, sede di Roma, l'annullamento degli atti di seguito indicati:

- la 'lista di trasparenza' delle specialità medicinali equivalenti pubblicata dall'A.i.f.a. in data 15 marzo 2021, nella parte in cui inserisce in essa l'associazione fissa tra i principi attivi Perindopril + Indapamide + Amlodipina e le corrispondenti specialità medicinali aventi a propria base la suddetta associazione fissa, inclusa quella commercializzata dall'appellante con il marchio TRIPLIAM;

- la nota prot. n. 31712 del 16 marzo 2021, con la quale l'A.i.f.a. aveva riscontrato negativamente la lettera-diffida inviata dall'appellante in data 4 marzo 2021;

- la determinazione A.i.f.a. prot. n. DG/166/2021 del 10 febbraio 2021, recante "definizione dei criteri per l'inserimento in lista di trasparenza dei medicinali", incluso il relativo allegato, con riguardo alle parti riferite, riferibili o, comunque, applicabili all'inserimento in lista di trasparenza di medicinali aventi a propria base un'associazione fissa di principi attivi;

- gli eventuali atti formati nel corso dell'istruttoria “svolta dalle competenti strutture dell'Agenzia”, richiamata genericamente nelle premesse alla suddetta determinazione;
- la lista di trasparenza pubblicata dall'A.i.f.a. in data 15 settembre 2021, nella parte in cui inserisce un nuovo medicinale, avente denominazione PERINDOPRIL AMLODIPINA INDAPAMIDE DOC, all'interno del raggruppamento relativo all'associazione Perindopril + Indapamide + Amlodipina.

1.2. A sostegno della spiegata domanda, l'odierna appellante, richiamando alcuni precedenti di questa Sezione (cfr. Cons. Stato, Sez. III, 3 dicembre 2015, n. 5503; Cons. Stato, Sez. III, 17 maggio 2018, n. 2964; Cons. Stato, Sez. III, 24 maggio 2018, n. 3129; Cons. Stato, Sez. III, 14 maggio 2020, n. 3073; Cons. Stato, Sez. III, 21 febbraio 2022, n. 1254), mirava a veder riconosciuto il principio di diritto secondo cui “l'attestazione dell'equivalenza terapeutica tra farmaci che assumono a propria base un'associazione fissa di principi attivi, ai fini del loro inserimento nella lista di trasparenza, deve essere fondata sulla prova di diretta e reciproca bioequivalenza tra le associazioni fisse del farmaco originator e di quello equivalente”, di guisa che, nella prospettiva della società ricorrente, occorrerebbero “studi dimostrativi della bioequivalenza «diretta» del farmaco predetto con il medicinale assunto a riferimento e non della bioequivalenza del farmaco unicamente rispetto ai medicinali monocomponente originatori” nel senso che “lo status di bioequivalenza delle associazioni fisse di medicinali deve verificare un'eguale efficacia terapeutica di due associazioni poste a confronto”.

1.3. La Servier deduceva, altresì, che il contestato inserimento nella cd. lista di trasparenza non avrebbe potuto essere comunque adottato a causa della perdurante operatività, in relazione al proprio farmaco, del regime di protezione previsto dall'art. 10, commi 1 e 2, del d.lgs. n. 219/2006 (c.d. data protection), il quale rappresenta una particolare forma di tutela che accorda una protezione dati per un periodo di 8 anni dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale originator (data exclusivity) e che preclude, altresì, l'ingresso sul mercato di prodotti rispetto ad esso equivalenti per un periodo di 10 anni, sempre dal rilascio della relativa AIC (market protection).

2. All'esito del giudizio di prime cure il TAR, con la sentenza qui appellata, del 4 aprile 2022, n. 3827, ha respinto il ricorso.

3. Avverso la suddetta decisione la Servier ha, dunque, proposto appello, articolando i seguenti motivi di gravame:

a) la decisione appellata sarebbe erronea per non avere rilevato l'illegittimità dei provvedimenti impugnati siccome in contrasto con la disciplina di settore e, segnatamente, con gli articoli 7 del D.L. n. 347/2001 e 10 del d.lgs. n. 219/2006, per come interpretati dalla giurisprudenza, oltretutto inficiati dal vizio di eccesso di potere in termini di contraddittorietà, travisamento dei fatti e difetto dei presupposti. La disciplina di settore richiederebbe espressamente una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità.

Né le argomentazioni poste a base della decisione di primo grado consentirebbero di superare il principio sotteso ai richiamati precedenti giurisprudenziali, non avendo peraltro il giudice di prime cure nemmeno considerato le censure che impingevano nel rilievo secondo cui la combi-

nazione di più principi attivi può determinare il superamento del range del 80-125% che costituisce la soglia minima per il riconoscimento dell'equivalenza;

b) non sarebbero, inoltre, convincenti secondo le deduzioni già svolte in prime cure – e non esaminate dal TAR - le argomentazioni compendiate nella nota A.i.f.a. prot. n. 31712 del 16 marzo 2021, nella parte in cui sono inseriti i medicinali in 'lista di trasparenza' sul presupposto che tanto, poi, i medici prescrittori possono apporre sulla ricetta la clausola di non sostituibilità, non potendo l'A.i.f.a. riversare sui singoli medici, in violazione alla disciplina di settore, il compito di verificare l'equivalenza dei medicinali inseriti in lista di trasparenza, difettando peraltro – proprio in mancanza di mirati studi – il relativo parametro di riferimento;

c) la decisione del TAR sarebbe, altresì, erronea nella parte in cui non ha considerato l'illegittimità dei provvedimenti impugnati anche per la violazione che essi comportano del regime di protezione dati e di mercato previsto dall'art. 10, commi 1 e 2, del d.lgs. n. 219/2006, tuttora vigente per il prodotto commercializzato dall'odierna appellante.

4. Resistono in giudizio l'A.i.f.a., nonché le società Doc Generici S.r.l., Zentiva Italia S.r.l.

4.1. Ha, inoltre, proposto un intervento ad opponendum Egualia – Associazione industrie farmaci accessibili.

4.2. Le parti, in vista dell'udienza di trattazione del merito del ricorso, hanno depositato memorie a sostegno delle proprie difese ed hanno replicato a quelle avversarie.

5. All'udienza del 6 ottobre 2022 il ricorso è stato trattenuto in decisione.

6. L'appello è fondato nei limiti di seguito indicati.

7. Come anticipato nella narrativa in fatto, il punto controverso involge il metodo di accertamento del regime di fungibilità – conseguente all'iscrizione nell'apposita sezione della 'lista di trasparenza' – che viene a delinearci tra farmaci diversi basati sulla associazione fissa cd. di sostituzione (cd. fixed dose combination) dei principi attivi, ciascuno dotato di propria AIC.

L'associazione fissa c.d. di sostituzione viene così definita nella determinazione A.i.f.a. n. 166/2021 "l'associazione, in un'unica formulazione, di due o più principi attivi, le cui indicazioni terapeutiche sono unicamente riferite al trattamento di quei soggetti già stabilizzati con i singoli principi attivi assunti contemporaneamente allo stesso dosaggio dell'associazione (come definito nella linea guida "Guideline on clinica/ development offixed combination medicinal products" EMA/CHMP/158268/2017)".

7.1. Segnatamente, risulta fatto oggetto di contestazione il metodo di recente seguito dall'A.i.f.a. e incentrato sulla valorizzazione di studi dimostrativi unicamente rispetto ai medicinali mono-componente originatori, e non sulla bioequivalenza "diretta" dei singoli farmaci associati con i medicinali assunti a riferimento (confronto associazione c/o associazione).

8. L'inserimento nella 'lista di trasparenza' è disciplinato dall'art. 7 del D.L. n. 347/2001, per il quale "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".

8.1. A tal riguardo, A.i.f.a. con atto generale, ovvero la determina n. 166/2021, ha approvato i criteri in base ai quali è possibile affermare, tra l'altro, la sostituibilità automatica dei farmaci qui in rilievo, quale premessa giustificativa per il loro automatico inserimento nella 'lista di trasparenza'.

La determinazione A.i.f.a. n. 166/2021 prevede, per quanto qui di più diretto interesse, la possibilità di inserire nella 'lista di trasparenza' anche le c.d. associazioni fisse: "1. Nella lista di trasparenza sono inseriti i medicinali di cui all'art. 7, comma 1 del decreto legge 18 settembre 2001 n. 347, autorizzati ai sensi delle seguenti disposizioni normative: e) art. 12 del decreto legislativo n. 219 del 2006 (fixed combination application), incluse le associazioni fisse C.d. di sostituzione".

La determina in argomento richiama nell'allegato, al punto 1, i requisiti di cui all'art. 7, comma 1, del D.L. 347/2001, nel senso che "Le associazioni fisse sono inserite nella lista di trasparenza qualora siano autorizzate .. quando rispondono ai requisiti di cui all'art. 7, comma 1, del decreto legge n. 347/2001, ovvero abbiano la stessa efficacia terapeutica, anche verso i monocomponenti, che le rende sostituibili tra loro").

8.2. Secondo l'Agenzia resistente, è possibile affermare l'equivalenza terapeutica, e di conseguenza la sostituibilità automatica, di due associazioni fisse c.d. di sostituzione per le quali sia stata dimostrata la bioequivalenza verso gli stessi medicinali monocomponente originatori. Di contro, secondo l'appellante, la disciplina di settore richiederebbe una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità.

9. Rileva il Collegio che le valutazioni affidate dalla legge all'A.i.f.a. sono espressione di un potere che presenta significativi profili di discrezionalità tecnica, che, come tale, consente il sindacato giurisdizionale per i 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).

Ciò nondimeno, non viene qui in discussione l'esercizio delle valutazioni tecnico discrezionali dell'A.i.f.a., dal momento che la res iudicanda involge, piuttosto che le valutazioni di merito riservate alla suddetta Agenzia, la stessa individuazione della disciplina applicabile al caso di specie e, consequenzialmente, la coerenza con la suddetta disciplina del criterio applicato dall'A.i.f.a. nell'orientare le proprie scelte.

10. Sul punto, la giurisprudenza della Sezione si è più volte pronunciata nel senso della illegittimità dell'inserimento nella lista di trasparenza di un medicinale autorizzato ex art. 12 d.lgs. n. 219/2006, in mancanza di una verifica di bioequivalenza con il farmaco di riferimento, avente la medesima base legale.

10.1. In particolare, già con la sentenza n. 5503 del 3 dicembre 2015, questa Sezione ha affermato la "correttezza del diniego di inserimento (...) nella lista di trasparenza, siccome fondato sul corretto e assorbente rilievo ostativo dell'omessa presentazione di uno studio che attesti la fungibilità (intesa come assimilabilità dell'efficacia terapeutica) dei medicinali confrontati e, quindi, in altri termini, del difetto della condizione che, alla stregua dell'art. 7 D.L. cit., autorizza l'inserimento di un farmaco generico nella lista di trasparenza".

10.2. Il relativo principio è stato ripreso anche nelle successive decisioni di questa Sezione (Cons. Stato, Sez. III, 17 maggio 2018, n. 2964; Cons. Stato, Sez. III, 24 maggio 2018, n. 3129; Cons. Stato, Sez. III, 14 maggio 2020, n. 3073; Cons. Stato, Sez. III, 21 febbraio 2022, n. 1254) richiamate dall'appellante, le quali, contrariamente a quanto affermato da AIFA, hanno tenuto conto delle nuove linee guida EMA del 2017, a tali fini evidenziandosi che il requisito della bioequivalenza rispetto ai monocomponenti originatori è sufficiente, in base alle citate Linee Guida del 23 marzo 2017, per il solo rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio (Aic), mentre ai fini della valutazione di equivalenza terapeutica in vista dell'inclusione dei farmaci nella lista di trasparenza si rende necessaria, onde consentire e giustificare da un punto di vista terapeutico l'operatività del meccanismo di sostituzione del farmaco prescritto con quello dispensato, un'apposita verifica in ordine alla comune efficacia terapeutica degli stessi, cui è appunto strumentale il rapporto di diretta e reciproca bioequivalenza tra le associazioni fisse (in tal senso cfr. Cons. Stato, Sez. III, 17 maggio 2018, n. 2964; Cons. Stato, Sez. III, 24 maggio 2018, n. 3129; Cons. Stato, Sez. III, 14 maggio 2020, n. 3073; Cons. Stato, Sez. III, 21 febbraio 2022, n. 1254).

10.3. Né appare condivisibile l'affermazione secondo cui la decisione da ultimo citata (Cons. Stato, Sez. III, 21 febbraio 2022, n. 1254) farebbe riferimento a temi qui inconferenti, siccome incentrata non già sul regime di commerciabilità di una associazione fissa di sostituzione, bensì sulla definizione della misura delle quote di spettanza ai farmaci "equivalenti" ai sensi dell'articolo 13, comma 1, lett. b) D.L. 39/09.

Di contro dalla richiamata decisione emerge il rapporto di stretta implicazione tra il suddetto tema e quello qui in discussione, avendo la Sezione affermato che, per determinare la corretta quota di spettanza, ha senso verificare quale sia il canale distributivo del farmaco (distribuzione diretta ovvero tramite le farmacie) solo se ed in quanto il medicinale ricada nella definizione dell'art. 7, comma 1, del D.L. 18 settembre 2001, n. 347 (ovvero, possa dirsi a tutti gli effetti "equivalente"); in caso contrario, la norma derogatoria (art. 13, comma 1 lett. b) del D.L. 39/09) risulterebbe di per sé ed in radice inapplicabile, sicché diventerebbe pleonastico interrogarsi sui singoli corollari del suo regime di applicabilità.

Dunque, contrariamente a quanto sostenuto da A.i.f.a., anche la decisione in argomento (id est Cons. Stato, Sez. III, 21 febbraio 2022, n. 1254) ha affrontato ex professo, siccome pregiudiziale rispetto alle altre questioni sottoposte all'attenzione del Collegio, il tema qui controverso dei presupposti di operatività del principio di equivalenza terapeutica ai sensi e per gli effetti di cui all'art. 7, comma 1, del D.L. 18 settembre 2001, n. 347.

Nella circostanza è stato, dunque, ribadito anche nella suddetta sede, in linea con i precedenti della Sezione, già sopra richiamati, per un verso che i requisiti necessari per il rilascio dell'AIC ai sensi dell'art. 12 d.lgs. 219/2006 non sono sovrapponibili a quelli occorrenti ai fini della dimostrazione della "equivalenza" per gli effetti di cui all'art. 7 D.L. n. 347/2001; e, per altro verso, che lo status di bioequivalenza delle associazioni fisse di medicinali deve verificare un'uguale efficacia terapeutica di due associazioni poste a confronto.

11. A tal riguardo, e in linea con il suindicato precedente, deve rilevarsi che con tale principio non si pone in contrasto – contrariamente a quanto dedotto dall'appellante - la determina A.i.f.a. n. 166 del 10 febbraio 2021, qui impugnata. Sul punto, si è infatti già efficacemente evidenziato che essa certamente prevede all'art. 1 che anche i medicinali cd. fixed combination possono rientrare nelle liste di trasparenza; ma al contempo impone che, a tal fine, detti medicinali rispondano ai requisiti di cui all'art. 7, comma 1, del D.L. 347/2001, implicando dunque un mirato accertamento.

La determina, poi, nel riferire alle associazioni fisse il concetto di “equivalenza terapeutica”, ribadisce nell'allegato 1 il richiamo ai requisiti di cui all'art. 7, comma 1, del D.L. 347/2001 (“Le associazioni fisse sono inserite nella lista di trasparenza qualora siano autorizzate .. quando rispondono ai requisiti di cui all'art. 7, comma 1, del decreto-legge n. 347/2001, ovvero abbiano la stessa efficacia terapeutica, anche verso i monocomponenti, che le rende sostituibili tra loro”); e, nel confermare il presupposto essenziale della “stessa efficacia terapeutica”, lascia chiaramente intendere che questa è il mezzo per rendere “sostituibili” tra di loro le associazioni messe a confronto.

Dal punto di vista testuale va sottolineato che il pronome plurale femminile “le” è riferibile esclusivamente alle “associazioni” e non anche ai “componenti”, e che dunque “la stessa efficacia terapeutica” è da intendersi riferita alle prime e non anche, se non in funzione complementare, ai monocomponenti (come si intende dal passaggio “anche verso i monocomponenti”) (cfr. in termini Cons. Stato, Sez. III, 21 febbraio 2022, n. 1254).

In parte qua, l'appello va dunque respinto.

12. Viceversa, il costruito giuridico dell'appellante si rivela condivisibile nella parte in cui deduce l'illegittimità delle modalità applicative in concreto seguite da AIFA che, ai fini dell'inserimento nella lista di trasparenza, si limita 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.

12.1. Di contro, a giudizio del Collegio, pur in presenza di un accertamento di bioequivalenza fra le associazioni fisse e i rispettivi monocomponenti, vi è la necessità – da intendersi confermata anche nelle linee guida di cui alla determina AIFA n. 166 del 10 febbraio 2021, per come sopra interpretata - 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.

12.2. E ciò viepiù a dirsi anche in considerazione delle suggestive osservazioni dell'appellante nella parte in cui evidenziano come il giudizio di bioequivalenza ammette, secondo le stesse indicazioni dell'AIFA, soglie di tollerabilità nel confronto farmaco originator/farmaco generico quanto alla sovrapposibilità nei parametri di farmacocinetica e farmacodinamica (range ritenuto convenzionalmente accettabile, fissato in un valore pari all'80-125%), con l'effetto che la traslazione di tale principio rispetto ad associazioni fisse, dove il rapporto di bioequivalenza è riferito ai singoli monocomponenti, rischierebbe di dilatare la relativa forbice.

12.3. Non contrastano con tali ricostruzioni le linee guida Linea Guida EMA/CHMP/158268/2017 del 23 marzo 2017, costituendo anzi tale fonte nella sua versione più recente, per come già scrutinate dalla giurisprudenza della Sezione, un ulteriore elemento che le conferma.

Anche nell'economia delle nuove direttive, il requisito della bioequivalenza rispetto ai mono-componenti originatori è ritenuto sufficiente ai soli fini del rilascio dell'AIC (cfr. paragrafo 4.6.), mentre, ai fini della valutazione di equivalenza per gli effetti dell'inclusione dei farmaci nella lista di trasparenza, si rende necessaria, onde consentire e giustificare da un punto di vista terapeutico l'operatività del meccanismo di sostituzione del farmaco prescritto con quello dispensato, un'apposita verifica in ordine alla comune efficacia terapeutica, cui è appunto strumentale – quale meccanismo di verifica tendenzialmente privilegiato - il rapporto di diretta e reciproca bioequivalenza tra le associazioni fisse.

E, invero, anche in base alle linee guida revisionate, si prevede al paragrafo 4.5. che “the development of a generic medicinal product is based on demonstrating bioequivalence with the reference fixed combination medicinal product” (see also first paragraph section 4.6)” nel senso dunque che Lo sviluppo di un medicinale generico si basa sulla dimostrazione della bioequivalenza con il farmaco ad associazione fissa di riferimento (si veda anche primo paragrafo, sezione 4.6).

Come evidenziato anche da A.i.f.a. nella propria memoria difensiva, si richiede, in siffatte evenienze, un doppio collegamento farmacocinetico, uno tra il medicinale di riferimento ad associazione fissa e le sue sostanze attive e uno tra il generico e il medicinale di riferimento ad associazione fissa. Per evitare di provare la bioequivalenza verso i mono-componenti è necessario dimostrare per quale ragione questa doppia giustificazione della biodisponibilità non sia necessaria.

È, dunque, all'interno della suddetta cornice che va colto il significato del “rinvio” che nel paragrafo 4.5 delle linee guida viene operato tra parentesi al successivo paragrafo 4.6 “(see also first paragraph section 4.6)”.

In conclusione, alcun passaggio delle linee guida in commento consente di ritenere predicabile, in termini univoci, l'irrelevanza, ai fini qui in rilievo, di un accertamento, specifico e in concreto, di equivalenza terapeutica tra più associazioni fisse.

D'altro canto, come provato dall'appellante sulla base di interlocuzioni dirette intercorse con A.i.f.a., ancora nell'anno 2019 e dunque ben oltre le linee guida aggiornate EMA del 2017, la stessa Agenzia resistente si era uniformata ai principi qui in rilievo, mutando solo di recente, e senza chiarirne le ragioni, il proprio orientamento.

12.4. In tale solco, si pongono i precedenti giurisprudenziali richiamati in premessa nella parte in cui valorizzano “il non irragionevole sillogismo secondo cui, se un medicinale generico è per definizione un farmaco equivalente, agli effetti dell'inclusione nella lista di trasparenza, e la qualificazione come generico presuppone una verifica di bioequivalenza rispetto al farmaco di riferimento, allora, la qualificazione di un farmaco come equivalente, a prescindere dalla base legale sulla scorta della quale è stata autorizzata la sua immissione in commercio, presuppone appunto che sia dimostrata la sua bioequivalenza rispetto al farmaco di riferimento” (sent.

3129/2018) concludendosi nel senso che “se un’azienda farmaceutica non ritiene di (o non può) avvantaggiarsi della semplificazione procedimentale contemplata dall’art. 10 d.lgs. n. 219/2006 per i farmaci generici, sottraendosi conseguentemente all’onere di dimostrare la bioequivalenza rispetto al medicinale originatore, ciò non toglie che essa debba sottostare a tale onere laddove intenda ugualmente conseguire il vantaggio – proprio dei farmaci generici – connesso alla possibilità di competere, sul piano del costo del prodotto, con il farmaco di riferimento sulla scorta del loro comune inserimento nella lista di trasparenza” (sent. n. 3129/2018).

12.5. 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.

D’altro canto, nello stesso documento A.i.f.a. sui farmaci equivalenti la bioequivalenza viene rappresentata, in sintesi, come “la dimostrazione dell’equivalenza terapeutica tra due formulazioni, essenzialmente simili, contenenti lo stesso principio attivo”, soggiungendosi a tal fine che due medicinali sono bioequivalenti “quando, con la stessa dose, i loro profili di concentrazione nel sangue rispetto al tempo sono così simili che è improbabile che essi possano produrre differenze rilevanti negli effetti di efficacia e sicurezza”.

È, dunque, la bioequivalenza la via maestra per giungere alla riprova dell’equivalenza terapeutica, dal momento che in tal modo si accerta che la “variabilità dell’andamento temporale della concentrazione plasmatica di sostanza attiva non superi un certo intervallo di variabilità ritenuta compatibile con l’equivalenza terapeutica; questo comporta una equivalente concentrazione di sostanza attiva nel sito di azione e, pertanto, un effetto terapeutico equivalente”.

E una tale soglia di fungibilità rileva rispetto a distinte associazioni fisse di farmaci, di guisa che 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.

Per le ragioni che precedono, l’appello va accolto, con corrispondente accoglimento parziale del ricorso di primo grado, in riforma della sentenza appellata, con conseguente assorbimento del motivo di appello concernente l’affermata violazione del regime di data protection.

Le spese del doppio grado di giudizio - in relazione alla complessità e obiettiva controvertibilità delle questioni scrutinate - possono essere compensate.

P.Q.M.

Il Consiglio di Stato in sede giurisdizionale (Sezione Terza), definitivamente pronunciando sull’appello n. 5081 del 2022, come in epigrafe proposto, lo accoglie nei sensi e nei limiti indi-

cati in parte motiva e, per l'effetto, in riforma della sentenza appellata, annulla gli atti impugnati nei limiti suddetti.

Spese del doppio grado di giudizio compensate.

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

Così deciso in Roma nella camera di consiglio del giorno 6 ottobre 2022 con l'intervento dei magistrati:

Luigi Maruotti,	Presidente
Giovanni Pescatore,	Consigliere
Umberto Maiello,	Consigliere, Estensore
Antonio Massimo Marra,	Consigliere
Fabrizio Di Rubbo,	Consigliere

L'ESTENSORE
Umberto Maiello

IL PRESIDENTE
Luigi Maruotti