

TRIBUNALE AMMINISTRATIVO REGIONALE DEL LAZIO

-ROMA-

(Ricorso contro il ripiano per l'anno 2019 assegnato alla ricorrente)

Nell'interesse della Società **Amryt Pharma Italy S.r.l.**, in persona del procuratore speciale e legale rappresentante Dott. Nicola Gianfelice, con sede in Milano, Via dell'Annunciata 23/4 – 20121 Milano (MI), P.IVA e C.F. 09719700966 rappresentata e difesa dall'Avv. Riccardo Francalanci del Foro di Firenze (C.F. FRNRCR68M16D612O)) e dall'Avv. Roberto Giansante (C.F. GNSRRT64M09L025N) congiuntamente e disgiuntamente, come da mandato in calce al presente atto, ed elettivamente domiciliata presso e nello studio dell'Avv. Roberto Giansante sito in Roma, Via Raffaele Caverni n. 16. Gli Avv.ti Riccardo Francalanci e Roberto Giansante dichiarano di voler ricevere avvisi comunicazioni e notificazioni al numero di fax 06.39722153 e/o agli indirizzi pec riccardo.francalanci@firenze.pecavvocati.it - robertogiansante@ordineavvocatiroma.org

CONTRO

La **Agenzia Italiana del Farmaco** (di seguito anche “**AIFA**”), con sede in Roma, 00187, Via del Tritone, n. 181, in persona del legale rappresentante pro-tempore, con il patrocinio autorizzato della **Avvocatura Generale dello Stato** con sede in Roma, 00186, Via dei Portoghesi n. 12

(Resistente)

Nonché nei confronti di

Ministero della Salute, in persona del Ministro pro-tempore con il patrocinio autorizzato della **Avvocatura Generale dello Stato** con sede in Roma, 00186, Via dei Portoghesi n. 12

(Controinteressato)

Regione Lazio, in persona del Legale Rappresentante pro-tempore con sede in Via R. Raimondi Garibaldi 7 – 00145 ROMA

(Controinteressato)

PER L'ANNULLAMENTO

Dei seguenti atti e provvedimenti:

- Comunicato AIFa del 31 luglio 2020 intitolato *“Ripiano della spesa farmaceutica per acquisti diretti per l’anno 2019 – avvio del procedimento – esposizione dei dati delle aziende farmaceutiche – ripiano della spesa farmaceutica per acquisti diretti per l’anno 2019 – avvio del procedimento – esposizione dei dati alle aziende farmaceutiche”* – **(doc. 1)**;
- Nota sulla metodologia applicativa (Luglio 2020) – **(doc. 2)**;
- Delibera del Consiglio di Amministrazione di AIFA del 23 luglio 2020 n. 32 e relativi allegati **(doc. 3)**;
- Dati di ripiano estratti dalla ricorrente sul sistema di Front-End **(doc. 4)**.

Nonché di tutti gli atti ad essi preordinati, consequenziali e/o comunque connessi.

FATTO

Preliminarmente all’illustrazione da parte della ricorrente dei motivi di ricorso inerenti all’impugnazione del ripiano per l’anno 2019, si rende necessario ricordare l’evoluzione normativa del sistema di ripiano della spesa farmaceutica nazionale, anche alla luce delle modifiche apportate in materia dalla legge finanziaria 2019 (L. 145/2018).

1 – La precedente Governance della spesa farmaceutica valida fino al procedimento di assegnazione del budget e del ripiano per l’anno 2018.

Fino alla pubblicazione della legge finanziaria per il 2019 (L. 145/2018), il sistema della spesa farmaceutica (al tempo relativa al c.d. “canale della spesa ospedaliera”) era regolamentato dall’art. 15 commi 7 e seguenti del D.L. 95/2012.

Tale normativa, in particolare, prevedeva l’attribuzione di un budget preliminare entro il 31 marzo di ogni anno e del budget definitivo entro il 30 settembre successivo calcolato sulla base degli acquisti di medicinali da parte delle strutture pubbliche, relativi agli ultimi dodici

mesi per i quali sono disponibili i dati, distintamente per i farmaci equivalenti e per i farmaci ancora coperti da brevetto (art. 15 citato comma 8).

I dati di riferimento utilizzati da parte dell'AIFA erano quelli *“trasmessi nell'ambito del nuovo sistema informativo sanitario ai sensi del decreto del Ministro della salute 15 luglio 2004, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 2 del 4 gennaio 2005, al netto della spesa per la distribuzione diretta di medicinali di cui all'articolo 8, comma 10, lettera a), della legge 24 dicembre 1993, n. 537, e successive modificazioni”*.

Era poi previsto che (lettera f) *“in caso di mancato rispetto del tetto di spesa, l'AIFA predispone le procedure di recupero del disavanzo a carico delle aziende farmaceutiche secondo le modalità stabilite alle lettere seguenti del presente comma”*.

Tale sistema, è stato poi oggetto di ulteriori modifiche, fra cui si ricordano quelle introdotte per effetto della Legge n. 232/2016 (Legge Finanziaria per il 2017). Tale normativa aveva, infatti, introdotto il tetto della spesa farmaceutica per acquisti diretti ed il tetto della spesa farmaceutica convenzionata che sostituivano rispettivamente il precedente tetto della spesa ospedaliera (fissandolo al 6,89% rispetto al 3,5% del 2016) ed il tetto della spesa territoriale (quest'ultimo fissato al 7,96% rispetto all'11,35% del 2016). Il tetto degli acquisti diretti, com'è noto, include la spesa di tutti i farmaci di classe H e A venduti alle strutture del SSN (Ospedali e ASL) inclusi i medicinali di fascia A erogati tramite distribuzione diretta e/o per conto e l'eccedenza della spesa determinata dal superamento dei due fondi per acquisto dei farmaci innovativi e oncologici innovativi. Al contrario, il tetto della spesa farmaceutica convenzionata include la spesa dei farmaci in classe A venduti direttamente dalle farmacie aperte al pubblico.

Nell'ambito di tale sistema la ricorrente ha presentato il ricorso RG. 1208/2020 con il quale ha contestato il budget ed il provvedimento di ripiano per l'anno 2018 (più volte ricalcolato da AIFA) contestando, in particolare, l'esclusione del proprio prodotto Lojuxta dalla categoria dei farmaci orfani che, com'è noto, non partecipano agli obblighi di ripiano.

Si precisa, infine, che il presente ricorso, sebbene collegato al precedente proposto contro il ripiano per l'anno 2018, viene tuttavia proposto separatamente in quanto diretto a contestare una annualità di ripiano diversa da quella già impugnata e per la quale è pendente il giudizio RG. 1208/2020.

2 - La nuova Governance della spesa farmaceutica introdotta dall'art. 1 della L. 145/2018 (Legge Finanziaria per il 2019).

Il sistema introdotto dal D.L. 95/2012 è stato operativo fino all'anno 2018, annualità che ha rappresentato, di fatto, l'ultima applicazione dell'attuale sistema di governance della spesa sanitaria essendo oggi sostituito dal 2019 con il nuovo sistema delle “quote di mercato” previsto dal Legislatore con la legge di bilancio per il 2019 (Legge 145/2018) la quale ha eliminato il precedente sistema del budget.

Il nuovo sistema, tuttavia, opera solo per la spesa per acquisti diretti, difatti per la c.d. “spesa convenzionata” restano in vigore le disposizioni del D.L. 95/2012 che non viene quindi abrogato sul punto dalla L. 145/2018 (Cfr. Art. 1 comma 574 L. 145/2018).

Vediamo di seguito le principali disposizioni che caratterizzano il nuovo sistema di *governance* della spesa sanitaria.

La legge n. 145 del 30 dicembre 2018 “*Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2019 e bilancio pluriennale per il triennio 2019-2021*”, pubblicata nella G.U. n.302 del 31/12/2018, al comma 575, ha previsto che per i farmaci “acquistati direttamente” (esclusi i gas medicinali) “*il tetto di spesa è determinato nella misura pari al 6,69 per cento*” (mentre per i gas medicinali il tetto della spesa per acquisti diretti è stabilito nello 0,20 per cento).

Ai sensi del comma 577 della L. 145/2018, “*Per l'anno solare 2019 entro il 31 luglio 2020 e, per gli anni solari successivi, entro il 30 aprile dell'anno seguente a quello di riferimento, l'AIFA determina, con provvedimento del consiglio di amministrazione, l'ammontare complessivo della spesa farmaceutica nell'anno di riferimento per acquisti diretti, mediante la rilevazione nell'anno solare del fatturato, al lordo dell'IVA, delle aziende farmaceutiche*

titolari di AIC, riferito a tutti i codici AIC dei medicinali di fascia A e H per acquisti diretti, esclusi i codici AIC relativi ai vaccini (ATC J07) e i codici AIC relativi ai farmaci innovativi e ai farmaci oncologici innovativi di cui, rispettivamente, ai commi 400 e 401 dell'articolo 1 della legge 11 dicembre 2016, n. 232. Nell'ambito di tale determinazione si tiene separato conto dell'incidenza della spesa per acquisti diretti di gas medicinali (ATC V03AN). Dall'ammontare complessivo della spesa vanno detratti gli importi di cui alle lettere b) e c) del comma 579 del presente articolo”.

In accordo al nuovo sistema, la spesa farmaceutica viene dunque rilevata con la seguente tempistica:

- a) Per l'anno 2019: la spesa viene rilevata entro il 31 luglio 2020;
- b) Per l'anno 2020 e seguenti: la spesa viene rilevata entro il 30 aprile del 2021 e successivi.
- c) La spesa viene rilevata al lordo dell'IVA.
- d) I gas medicinali vengono considerati all'interno del totale della spesa ma in modo separato.
- e) Dal totale così ottenuto vengono detratti: (1) gli importi versati dalle aziende per il payback del 5% e (2) gli importi pagati dalle aziende per i casi di superamento dei tetti di prodotto.

Il successivo comma 578 della legge citata dispone, inoltre, che “*Nel rispetto dei medesimi termini di cui al comma 577, l'AIFA rileva il fatturato di ciascuna azienda titolare di AIC, al lordo dell'IVA, sulla base dei dati delle fatture elettroniche emesse nell'anno solare di riferimento. L'AIFA, sulla base del predetto fatturato, determina, con provvedimento del consiglio di amministrazione, la quota di mercato di ciascuna azienda farmaceutica titolare di AIC, in maniera distinta per il mercato dei gas medicinali rispetto a quello degli altri acquisti diretti. Per quest'ultimo il fatturato è riferito a tutti i codici AIC dei medicinali di fascia A e H per acquisti diretti, ad esclusione dei codici AIC relativi ai vaccini (ATC J07), dei codici AIC relativi ai farmaci innovativi e ai farmaci oncologici innovativi di cui,*

rispettivamente, ai commi 400 e 401 dell'articolo 1 della legge 11 dicembre 2016, n. 232, dei codici AIC relativi a farmaci inseriti nel registro dei medicinali orfani per uso umano dell'Unione europea, nonché dei codici AIC per acquisti diretti di gas medicinali (ATC V03AN). Per il mercato dei gas medicinali, il fatturato è riferito in via esclusiva ai codici AIC per acquisti diretti di gas medicinali (ATC V03AN). Nell'esecuzione dei contratti, anche in essere, relativi alle forniture dei gas medicinali, è fatto obbligo di indicare nella fattura elettronica il costo del medicinale e quello dell'eventuale servizio, con evidenziazione separata”.

Una volta rilevato il fatturato l'AIFA determina la quota di mercato di ogni azienda (distinguendo l'ossigeno da altri farmaci).

Per i farmaci diversi dall'ossigeno (quindi per tutti gli altri farmaci che rientrano nella spesa per acquisti diretti) il fatturato non considera i seguenti farmaci:

- 1) Vaccini;
- 2) Farmaci innovativi oncologici e non oncologici;
- 3) Farmaci orfani inseriti nel registro dei medicinali orfani dell'EU.

Il comma 579 dell'art. 1 citato disciplina ulteriormente il meccanismo di calcolo del fatturato di ogni azienda prevedendo che *“Per la rilevazione di cui al comma 578, il fatturato complessivo annuale di ciascuna azienda farmaceutica titolare di AIC è calcolato deducendo:*
a) il fatturato fino a 3 milioni di euro, esclusivamente per il computo del fatturato rilevante per gli acquisti diretti diversi dai gas medicinali;

b) le somme versate nello stesso anno solare di riferimento dalle aziende farmaceutiche titolari di AIC per i consumi riferiti agli acquisti diretti, di cui all'articolo 1, comma 398, della legge 11 dicembre 2016, n. 232, che sono stati effettuati dalle strutture del Servizio sanitario nazionale ai sensi dell'articolo 1, comma 796, lettera g), della legge 27 dicembre 2006, n. 296, a fronte della sospensione della riduzione del 5 per cento dei prezzi dei farmaci, di cui alla deliberazione del consiglio di amministrazione dell'AIFA n. 26 del 27 settembre 2006;

c) le somme restituite nello stesso anno solare di riferimento dalle aziende farmaceutiche titolari di AIC alle regioni e alle province autonome di Trento e di Bolzano, ai sensi dell'articolo 48, comma 33, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326”.

Importante evidenziare come la lettera a) preveda una sorta di “franchigia” (così viene infatti chiamata da AIFA nella propria nota Metodologica oggi impugnata) da applicarsi nel calcolo del fatturato di ogni azienda (pari ad € 3 milioni). Viene invece abbandonata – di fatto, in quanto sostituita dalla citata “franchigia di € 3 milioni - la precedente regola del ripiano pari al 10% (massimo) del fatturato realizzato per i prodotti immessi per la prima volta sul mercato farmaceutico nazionale nell’anno di riferimento (regola prevista dapprima dall’art. 21 comma 15 del D.L. 113/2016 e poi dall’art. 1 comma 389 (secondo periodo) della L. 205/2017).

In verità il meccanismo della franchigia differisce notevolmente dal precedente meccanismo del ripiano massimo del 10% sopra descritto in quanto la franchigia dell’art. 1 comma 579 della L. 145/2018 viene applicata indistintamente a tutte le aziende indipendentemente dal fatto che le stesse abbiano immesso o meno sul mercato un nuovo prodotto.

Per quanto riguarda, infine, il ripiano cui potranno essere chiamate le aziende farmaceutiche, il comma 580 della nuova *governance* dispone che *“Le aziende farmaceutiche titolari di AIC ripianano il 50 per cento dell'eventuale superamento di ogni tetto della spesa farmaceutica per acquisti diretti, come determinato dal consiglio di amministrazione dell'AIFA. Il ripiano è effettuato da ciascuna azienda farmaceutica, in conformità alla determinazione del consiglio di amministrazione dell'AIFA, in maniera distinta per gli acquisti diretti di gas medicinali rispetto agli altri acquisti diretti e in proporzione alla rispettiva quota di mercato di ciascuna azienda farmaceutica, determinata ai sensi dei commi 578 e 579. Il restante 50 per cento del superamento dei predetti tetti a livello nazionale è a carico delle sole regioni e province autonome nelle quali è superato il relativo tetto di spesa, in proporzione ai rispettivi superamenti. L'AIFA determina la quota del ripiano attribuita ad ogni azienda farmaceutica titolare di AIC, ripartita per ciascuna regione e provincia autonoma secondo il criterio pro*

capite, e la comunica sia all'azienda sia alle regioni e province autonome. Il ripiano è effettuato tramite versamenti a favore delle regioni e delle province autonome, da eseguire entro trenta giorni dalla comunicazione.

Entro sessanta giorni dalla scadenza del termine di pagamento, le regioni e le province autonome comunicano all'AIFA l'eventuale mancato versamento”.

Importante ricordare, infine, che ai sensi del comma 583 “Fino al 31 dicembre 2021, l'AIFA, senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica, ai fini del monitoraggio complessivo della spesa farmaceutica per acquisti diretti si avvale dei dati presenti nel Nuovo sistema informativo sanitario, di cui al decreto del Ministro della salute 15 luglio 2004, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 2 del 4 gennaio 2005. L'AIFA, inoltre, fino alla medesima data del 31 dicembre 2021, rileva il fatturato di cui al comma 578 sulla base dei dati di cui al citato Nuovo sistema informativo sanitario, riscontrati mensilmente e validati per via telematica dalle aziende farmaceutiche titolari di AIC.

Tale disposizione indica, dunque, che fino al 2021 il fatturato delle aziende venga rilevato sulla base dei dati del sistema NSIS, mentre dal 2022 in poi lo stesso verrà rilevato sulla base delle fatture elettroniche.

3 – Le ragioni che giustificano la presentazione del presente ricorso per l'impugnazione del ripiano per l'anno 2019 assegnato alla ricorrente.

Con comunicato del 31 luglio 2020 l'AIFA ha informato le aziende interessate dal nuovo procedimento di ripiano per l'anno 2019 che “con Delibera n. 32 del 23 luglio 2020, il Consiglio di Amministrazione, considerato che la spesa per acquisiti diretti per l'anno 2019 corrisponde a 10.558,7 milioni di euro, con conseguente disavanzo di 2.718,4 milioni di euro rispetto al tetto programmato del 6,89%, ai sensi dell'art. 1 commi 577,578 e 580, della Legge n. 145/2018, ha approvato le quote di mercato calcolate per ciascuna azienda farmaceutica titolare di AIC (codice SIS), in maniera distinta per il mercato dei gas medicinali rispetto a quello degli altri acquisti diretti e il conseguente valore complessivo di ripiano dello sfondamento del tetto del 6,89% della spesa per acquisti diretti, inclusi i gas

medicinali, riferito all'anno 2019, pari a 1.359,2 milioni di euro distinto per azienda farmaceutica (codice SIS)” (Cfr. doc. 1).

La Delibera del Consiglio di Amministrazione di AIFA n. 32 del 23 Luglio 2020, dopo aver ricordato che *“la legge di Bilancio 2019 (Legge 31 Dicembre 2018 n. 145) ha modificato le modalità di ripiano dello sfondamento del tetto della spesa farmaceutica per gli acquisti diretti da parte delle strutture del SSN (c.d. payback), prevedendo che la distribuzione del ripiano dell'eccedenza di spesa sia ripartita su tutte le aziende farmaceutiche che concorrono alla spesa degli acquisti diretti sulla base delle quote di mercato”* e che *“a partire dal dall'anno 2019 i farmaci orfani che beneficeranno dell'esclusione dalle procedure di ripiano saranno solo quelli autorizzati dall'EMA e inseriti nel registro dei medicinali orfani dell'Unione europea. I medicinali non presenti nella cosiddetta Lista UE dei farmaci orfani (Registro comunitario dei medicinali designati orfani) non saranno considerati tali in Italia”* (Cfr. doc. 2), ha approvato le quote di mercato per ciascuna azienda farmaceutica, come rilevata sulla base del fatturato di ogni azienda titolare di AIC, al lordo dell'IVA, sulla base dei dati risultanti dal sistema di tracciabilità del farmaco come previsto dall'art. 1 comma 583 della L. 145/2018.

Con riguardo al passaggio sopra ricordato, relativo alla inclusione nel ripiano per i farmaci orfani che non sono iscritti nel registro comunitario dei farmaci orfani, la ricorrente – come vedremo - lo contesta per l'evidente disparità di trattamento che la nuova disposizione ora citata viene ad operare per effetto dell'inclusione ai fini del ripiano dei farmaci che non sono iscritti nel citato registro ma risultano comunque dotati dei requisiti previsti dal Regolamento UE 141/2000.

A tal proposito, ricordiamo che il farmaco LOJUXTA della ricorrente costituisce un farmaco esclusivamente volto al trattamento e alla profilassi dell'HoFH, una malattia rara inserita nel registro Orphanet con codice ORPHA: 391665 e il medicinale Lojuxta (lomitapide), anche esso inserito nel registro Orphanet, è autorizzato esclusivamente per l'HoFH.

Pertanto, il suddetto farmaco presenta tutte le caratteristiche richieste per accedere ai benefici ora previsti solo per i farmaci iscritti nel registro comunitario dei farmaci orfani.

Per questo motivo la Amryt ha inserito nel presente ricorso una eccezione di illegittimità costituzionale di tale disposizione contestando l'illegittima disparità di trattamento operata dal Legislatore fra i farmaci orfani inseriti nel registro comunitario e quelli che, pur avendo le stesse caratteristiche, non sono inseriti in tale registro.

L'AIFA ha poi pubblicato sul proprio sito la nota metodologica adottata per illustrare la metodologia adottata per la determinazione delle quote di mercato e del relativo ripiano per l'anno 2019 (**doc. 3**).

Fermo restando le problematiche di natura costituzionale sopra indicate, quest'ultimo documento è sicuramente quello che determina le maggiori perplessità da parte della ricorrente atteso che lo stesso, estremamente sintetico e privo di adeguati dettagli che permettono di comprenderne adeguatamente tutti i calcoli, contiene invero dati esposti in modo estremamente generico che non permettono in alcun modo alla ricorrente di poterne verificare la correttezza e la legittimità.

Deve premettersi che il nuovo sistema previsto dal Legislatore, sebbene – come già detto - censurabile da parte della ricorrente per quanto riguarda l'inclusione nel ripiano dei farmaci non iscritti nel Registro comunitario dei farmaci orfani ma nel solo "Registro Orphanet", rappresenta sicuramente un sistema molto più semplice rispetto a quello precedente di cui al D.L. 95/2012 in quanto la quota di mercato di ogni azienda è sicuramente più facile da calcolare rispetto al precedente sistema del "budget" che veniva influenzato da una moltitudine di variabili il cui calcolo poteva modificare anche in modo rilevante il successivo ripiano assegnato ad ogni azienda.

Il nuovo sistema contiene, tuttavia, ancora delle "variabili" che, ove non adeguatamente illustrate e chiarite da AIFA, impediscono alla ricorrente – al pari di ogni altra azienda – di comprendere e verificare esattamente se la propria quota di mercato sia stata calcolata in

modo corretto e, conseguentemente, se la stessa debba provvedere al pagamento del conseguente ripiano.

Nel caso del procedimento per il ripiano per l'anno 2019 le "variabili" ancora indeterminate da parte di AIFA nella propria nota metodologica attengono ai seguenti elementi:

- 1) Esatta rilevazione della spesa per i farmaci orfani che possiedono anche indicazioni non più coperte da esclusiva di mercato;
- 2) Esatta individuazione dei farmaci che hanno mantenuto lo status di farmaco orfano nel 2019;
- 3) Esatta rilevazione della spesa per i farmaci innovativi che presentano anche una o più indicazioni non innovative;
- 4) Corretta rilevazione della spesa per i farmaci orfani con caratteristiche di innovatività.
- 5) Metodologia di applicazione della franchigia di € 3 milioni prevista dall'art. 1 comma 579 lett. a) della L. 145/2018.

Per questi motivi, la ricorrente – come previsto da AIFA nel nuovo procedimento - ha inviato in data 14 settembre 2020 una propria nota ad AIFA (**doc. 5**) nella quale ha contestato l'eccessiva genericità di tutti gli elementi sopra indicati domandando gli opportuni chiarimenti.

Le ragioni della missiva inviata dalla ricorrente ad AIFA attengono essenzialmente al fatto che Amryt, titolare del Lojuxta con un fatturato complessivo per il 2018 pari a Euro 6.894.446,01 che, detratta la franchigia di Euro 3 milioni, ha determinato una quota di mercato per l'anno 2019 calcolata da AIFA e pari al 0,0524%, si vede assegnare un ripiano pari a complessivi Euro 709.957 che rappresenta oltre il 10% del fatturato complessivo del Lojuxta dalla stessa commercializzato.

Come meglio verrà illustrato nella successiva parte del presente ricorso, tutti gli elementi sopra indicati vengono illustrati ed esposti nella Nota Metodologica di AIFA in modo estremamente generico e senza alcun dettaglio che permetta di chiarire i calcoli che AIFA ha

operato su tali variabili, ciò che impone alla ricorrente di ricorrere a Codesto Ecc.mo Tribunale per i seguenti motivi di

DIRITTO

I – ECCESSO DI POTERE PER ERRORE – ECCESSIVA INDETERMINATEZZA E GENERICITA' DEI PROVVEDIMENTI IMPUGNATI - ERRORE DI CALCOLO – DIFETTO DEI PRESUPPOSTI - ILLOGICITÀ MANIFESTA – VIOLAZIONE E/O FALSA APPLICAZIONE DELL'ART. 1 COMMI 577 E SEGUENTI DELLA L. 145/2018 – DIFETTO DI MOTIVAZIONE – VIOLAZIONE DEL PRINCIPIO DI TRASPARENZA - VIOLAZIONE DEL PRINCIPIO DI BUON ANDAMENTO DELLA PA EX ART. 97 COST.

Tutti i provvedimenti impugnati meritano l'annullamento perché illegittimi e del tutto indeterminati e generici come di seguito verrà dimostrato.

Per meglio comprendere l'indeterminatezza e la genericità contestate dalla ricorrente nei nuovi calcoli operati da AIFA, si ritiene utile operare una analisi distinta per tutti i punti che la ricorrente ha contestato ad AIFA nella propria missiva dello scorso 14 settembre 2020 (**Cfr. doc. 5**).

a) Corretta rilevazione della spesa per i farmaci orfani che possiedono anche indicazioni non più coperte da esclusività di mercato.

Questo primo profilo è estremamente importante in quanto, com'è noto, i farmaci orfani rappresentano una voce rilevante della spesa farmaceutica, trattandosi di prodotti con costo elevato che vengono a trattare un ristretto numero di pazienti affetti appunto da patologie "rare".

Nella Tabella A3 della nota Metodologica l'importo complessivo dei farmaci considerati orfani ammonta, secondo AIFA, a complessivi € 1.314.565.299.

Ebbene, analizzando la Tabella A3 della nota metodologica relativa alla spesa per acquisti diretti, non è possibile verificare se effettivamente la spesa per tutti i prodotti contrassegnati come orfani sia stata calcolata correttamente da parte di AIFA. Ciò, in particolare, per quanto

riguarda alcuni farmaci orfani che possiedono più indicazioni, **alcune delle quali non più coperte da esclusività di mercato e pertanto escluse dal Registro comunitario**. La ricorrente ritiene, infatti, che l'AIFA abbia considerato per l'esclusione ai fini del ripiano l'intero fatturato di questi farmaci; mentre questo va evidentemente e necessariamente scorporato del fatturato relativo a indicazioni che hanno perso l'esclusività di mercato, e che quindi ugualmente hanno perso il diritto all'esenzione dal meccanismo di ripiano.

Qui di seguito la ricorrente riporta la lista dei farmaci con una o più indicazioni che hanno perduto, precedentemente o comunque nel corso del 2019, l'esclusività di mercato. Tali indicazioni possono anche essere rintracciate all'indirizzo https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_od_nact.htm?sort=a, relativo al registro dei medicinali orfani non più attivi in quanto la loro qualifica di orfano è scaduta o è stata ritirata (“withdrawn or expired”) e che è specifico per singole indicazioni:

FARMACO	NUMERO INDICAZIONI RIMBORSATE	N° INDICAZIONI CHE HANNO PERSO L'ESCLUSIVITÀ DI MERCATO	INDICAZIONI CHE HANNO PERSO L'ESCLUSIVITÀ DI MERCATO	DATA TERMINE ESCLUSIVITÀ
CARBAGLU	4	1	Iperammonemia dovuta alla deficienza primaria di N-acetilglutammato sintasi	28 gennaio 2013
NEXAVAR	4	2	Epatocarcinoma	22 luglio 2016
			Carcinoma a cellule renali avanzato	01 novembre 2017
REVLIMID	3	3	Mieloma multiplo	19 giugno 2017
			Sindromi mielodisplastiche	12 dicembre 2019
			Linfoma mantellare	12 dicembre 2019
SOLIRIS	2	1	Trattamento di adulti e bambini affetti da emoglobinuria parossistica notturna	22 giugno 2019
TORISEL	2	2	Trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma avanzato a cellule renali	21 novembre 2017
			Trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari refrattario e/o recidivante	25 agosto 2019
YONDELIS	2	2	Trattamento dei pazienti adulti con sarcoma dei tessuti molli in stato avanzato	21 settembre 2017
			Trattamento di pazienti con recidiva di cancro ovarico	30 ottobre 2019

Tutti i farmaci indicati nella sopra riportata Tabella sono infatti analizzati da AIFA ai fini del calcolo della spesa per i farmaci orfani nel 2019 ma, come si evince dalla citata Tabella, essi

risultano aver perso l'esclusività di mercato che il Reg.141/2000 dispone al termine del decimo anno della loro commercializzazione. Conseguentemente, le indicazioni dei farmaci, elencate in tabella, che han perso l'esclusività di mercato prima del 2019, non avrebbero dovuto essere considerate ai fini del calcolo della spesa dei farmaci orfani, mentre per le indicazioni che han perso l'esclusività di mercato nel 2019 si sarebbe dovuto calcolare solo la spesa per la quota parte dell'anno 2019 in cui tali indicazioni erano ancora coperte dall'esclusiva di mercato.

L'inclusione o meno di alcuni dei prodotti sopra indicati fra i farmaci orfani, così come il loro corretto calcolo, entrambi elementi di cui AIFA non fornisce alcuna spiegazione, rappresentano complessivamente valori di decine (e potenzialmente centinaia) di milioni di euro che sono suscettibili di influenzare in modo rilevante l'importo di ripiano che viene assegnato alla ricorrente, la quale deve pertanto essere messa in grado di verificare se gli importi richiesti da AIFA sono corretti prima di operare qualsiasi pagamento a favore delle Regioni Italiane destinatarie pro-quota del ripiano dovuto dalla ricorrente.

b) – Corretta identificazione dei farmaci orfani di cui alla Tabella A3 della Nota Metodologica.

Da una verifica svolta dalla ricorrente sul portale AIFA relativamente ai farmaci orfani, è emerso come durante il 2019 alcuni dei farmaci riportati come orfani nella già citata Tabella A3 della nota Metodologica abbiano perso lo status di "orfano" (lista farmaci orfani 31-12-2019, <https://www.aifa.gov.it/liste-dei-farmaci>).

In particolare i seguenti farmaci sono stati esclusi dal Registro dei farmaci orfani per uso umano dell'Unione Europea nel corso del 2019:

FARMACO	DATA ESCLUSIONE dal REGISTRO EU dei FARMACI ORFANI
INOVELON	18 gennaio 2019
ZAVESCA	28 gennaio 2019
NPLATE	6 febbraio 2019
MEPACT	23 marzo 2019
MOZOBIL	4 agosto 2019
TORISEL	25 agosto 2019

YONDELIS	30 ottobre 2019
TASIGNA	21 novembre 2019
REVLIMID	12 dicembre 2019

La nota metodologica precisa che in questo caso *“si tiene conto dei mesi effettivi per cui il farmaco orfano risulta presente nel registro comunitario...”*, ma non chiarisce i criteri con i quali viene identificato il termine del beneficio (fino alla fine del mese precedente? Fino alla fine del mese di scadenza? Fino alla data esatta di scadenza?) Da quanto riportato nella Nota metodologica, soltanto i fatturati di INOVELON e ZAVESCA sono stati esclusi completamente dal totale della spesa per i farmaci orfani.

A tale proposito, per consentire di verificare la correttezza della spesa generata dai farmaci orfani, sarebbe necessaria la disponibilità dei dati disaggregati per verificare se la spesa per i mesi nei quali il farmaco non risulta più incluso nel Registro dei farmaci orfani per uso umano dell'Unione Europea sia stata effettivamente scorporata dalla spesa riportata dal dato di tracciabilità (come da nota 3 a pag. 8 della Nota sulla metodologia applicativa (Luglio 2020)). Si rileva, infine, la mancata pubblicazione della lista dei farmaci orfani che risulterebbe approvata dal Consiglio di Amministrazione dell'AIFA in data 23 luglio 2020 ma tuttavia non resa disponibile alle aziende di settore.

c) - Corretta rilevazione della spesa per farmaci innovativi che presentano anche una o più indicazioni non innovative – art. 1 comma 584 2° periodo L. 145/2018.

Ai sensi dell'art. 1 comma 584 2° periodo della L. 145/2018 *“Nel caso di farmaci innovativi che presentano anche una o più indicazioni non innovative, ai sensi dell'articolo 1, comma 402, della legge 11 dicembre 2016, n. 232, la relativa quota di mercato è determinata attraverso le dispensazioni rilevate mediante i registri di monitoraggio AIFA e il prezzo di acquisto per il Servizio sanitario nazionale”*.

Con riguardo ai farmaci innovativi, si ricorda che gli stessi – ai sensi dell'art. 1 comma 406 della 232/2016 concorrono al raggiungimento del tetto della spesa farmaceutica per acquisti diretti di cui al comma 398 per l'ammontare eccedente annualmente l'importo di ciascuno dei

fondi di cui ai commi 400 e 401 dell'art. 1 della legge citata (la dotazione di ciascuno dei fondi è pari a 500 milioni di euro).

Nella nota Metodologica impugnata l'AIFA dedica a tale tipologia di farmaci la Tabella A5 senza, tuttavia, fornire alcun dettaglio di come ha calcolato tali importi ed in particolare omettendo di indicare, in primo luogo, l'esatta quantificazione della spesa sostenuta per le indicazioni innovative distinta da quella per le eventuali indicazioni non innovative relative a tali farmaci (così come è stato fatto nella tabella A3 per i farmaci orfani con indicazioni innovative).

In particolare, la ricorrente non è in grado di comprendere come è stata calcolata la spesa per i seguenti farmaci oncologici innovativi, contenuti nella Tabella A5 sopra citata, che hanno avuto nel corso del 2019 una o più indicazioni rimborsate non innovative: ALECENSA, MEKINIST, OPDIVO, TAFINLAR, TECENTRIQ e TAGRISSO.

Anche in questo caso, al pari di quanto avviene per i farmaci orfani, la spesa relativa ai farmaci innovativi – in quanto estremamente elevata – è suscettibile di influenzare in modo significativo il ripiano per l'anno 2019 assegnato alla ricorrente.

d) – Corretta applicazione dell'art. 1 comma 584 3° periodo della L. 145/2018 relativamente ai farmaci orfani con caratteristiche di innovatività di cui alla Tabella A3 della nota metodologica.

Com'è noto, l'art. 1 comma 584 della L. 145/2018 (legge Finanziaria per il 2019) 3° periodo dispone che *“I farmaci inseriti nel registro dei medicinali orfani per uso umano dell'Unione europea, che presentano anche caratteristica d'innovatività, sono considerati come innovativi anche ai fini dei commi 577 e 578 del presente articolo”* senza fare menzione alcuna a distinzione per indicazioni (come invece viene esplicitamente fatto per gli altri farmaci innovativi).

Con riguardo a tale disposizione deve osservarsi che la normativa sopra citata ha finito sostanzialmente per formalizzare (o meglio, legalizzare) una prassi che l'AIFA aveva già

introdotto nel procedimento di ripiano per l'anno 2016 nella propria nota Metodologica relativa al ripiano per tale anno.

La logica che guida la nuova disposizione consiste, in sostanza, nel permettere un maggior risparmio per il SSN. Difatti, se la spesa per i farmaci orfani, che normalmente viene pagata pro-quota da tutte le aziende non titolari di farmaci orfani viene ad essere conteggiata all'interno dei due fondi per i farmaci innovativi e per quelli innovativi oncologici (fondi, come detto, per i quali il Legislatore ha stanziato un importo annuale di Euro 500 milioni ciascuno), nel caso in cui tali fondi non risultino capienti l'eventuale eccedenza – compresa quindi la quota parte relativa alla spesa quale farmaco "orfano" – viene ad essere sostenuta dai titolari dei farmaci che beneficiano dei fondi in questione.

Fatta questa premessa, analizzando la Tabella A3 della Nota Metodologica, risulta che per il farmaco DARZALEX (farmaco orfano e innovativo oncologico) sia stata rilevata una spesa per l'indicazione orfana non innovativa pari a € 28.377.535, mentre per il farmaco QARZIBA (anch'esso orfano e innovativo oncologico) una spesa (per l'indicazione orfana non innovativa) pari a € 2.016.275 ed, infine, per il farmaco RYDAPT una spesa per l'indicazione orfana non innovativa pari ad € 10.546.562.

Sommando i tre valori sopra indicati si ottiene l'importo di complessivi € 40.939.372 corrispondente all'importo indicato da AIFA nella Tabella A1 che, stando a quanto indicato nella Nota Metodologica, risulterebbe tuttavia essere stato erroneamente scorporato dalla spesa per i farmaci innovativi in violazione della norma sopra citata secondo cui i farmaci orfani che presentano anche caratteristica di innovatività sono considerati, anche ai fini del ripiano, come farmaci innovativi.

Ciò significa, in conclusione, che l'importo di € 40.939.372 avrebbe dovuto essere allocato da AIFA all'interno dei fondi previsti dall'art. 1 commi 400 e 401 della L. 232/2016 i quali, stando ai dati da quest'ultima comunicati, non avrebbero registrato alcun sfondamento ma nemmeno lo registrerebbero qualora l'importo di € 40.939.372 venisse aggiunta a tali fondi

(entrambi i fondi in questione risultano, infatti, ampiamente inferiori quanto al loro utilizzo rispetto al limite fissato dal Legislatore in complessivi € 500 milioni per ciascuno).

e) – Criterio distintivo fra aziende che hanno un fatturato compreso nella franchigia di € 3 milioni e quelle che eccedono il valore di tale franchigia – osservazione inerente i dati esposti nella Tabella A4.

Come già illustrato nella precedente narrazione in fatto, il nuovo meccanismo della c.d. “franchigia” (regola per cui nel calcolo del fatturato di ciascuna azienda (contrassegnata da uno specifico codice SIS) viene detratto un importo fisso di euro 3 milioni), per quanto criticabile, risponde comunque all’esigenza di proteggere il fatturato per le micro imprese che operano nel settore farmaceutico.

Le conseguenze negative derivanti dalla attribuzione “indiscriminata” della franchigia di 3 milioni di euro a tutte le aziende del settore farmaceutico, come parrebbe invece aver fatto AIFA, si apprezzano però considerando la situazione delle aziende che fanno parte di un gruppo societario rispetto a quelle che operano singolarmente.

In questo modo, infatti, come vedremo, si vengono a creare delle inevitabili disparità di trattamento fra i gruppi di società – che normalmente vantano più codici SIS al loro interno cui si ricollegano diverse aziende – e le società come la ricorrente (che non è parte di nessun gruppo di società operante in Italia).

Nella nota Metodologica pare evidente che AIFA abbia considerato, per l’applicazione della franchigia, i singoli codici SIS, senza considerare tuttavia che frequentemente più codici SIS afferiscono nella realtà **a uno stesso gruppo societario**, così come ad esempio elencato nel file con le anagrafiche dei diversi titolari AIC appartenenti allo stesso gruppo societario, pubblicata sul sito dell’AIFA il 17 gennaio 2020 e relativa al ripiano 2018 (**doc. 6**). Poiché ai fini del ripiano degli anni precedenti sono stati considerati i gruppi societari, ciò dovrebbe avvenire anche ai fini dell’applicazione della franchigia per il calcolo del ripiano 2019: se questo non avviene, ciò duplica (in alcuni casi fino a 10 o più volte) l’assegnazione della franchigia di € 3 milioni con la conseguenza di ridurre indebitamente per tali gruppi societari

la quota di mercato e l'impatto del ripiano a scapito, tuttavia, di tutti gli altri operatori presenti sul mercato, che si vedono di conseguenza assegnati una quota di mercato e un importo di ripiano più elevati.

D'altra parte, occorre anche considerare che – ad oggi - la normativa sul c.d. “ripiano di gruppo” introdotta dal Legislatore con l'art. 1 comma 226 della L. 147/2013 non risulta essere stata abrogata dalla L. 145/2018 (Legge Finanziaria per il 2019) cosicché il ripiano di gruppo deve ritenersi a tutt'oggi valido ed operante.

L'art. 1 comma 226 della L. 147/2013 prevede, infatti, che *“A decorrere dall'anno 2014, ai fini del calcolo dell'eventuale ripiano a carico delle aziende farmaceutiche, l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) applica i criteri di cui all'articolo 5 del decreto-legge 1° ottobre 2007, n. 159, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 novembre 2007, n. 222, e successive modificazioni, operando anche la compensazione tra le aziende farmaceutiche che costituiscono società controllate ai sensi dell'articolo 2359 del codice civile. Nell'applicare i citati criteri per il calcolo dell'eventuale ripiano a carico dell'azienda interessata, derivante dal superamento del limite di spesa farmaceutica territoriale, l'AIFA effettua la compensazione degli importi in capo alla società controllante. L'AIFA, inoltre, per garantire la compiuta attuazione dei criteri di cui all'articolo 15 del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito, con modificazioni, dalla legge 7 agosto 2012, n. 135, e successive modificazioni, per il calcolo dell'eventuale ripiano a carico dell'azienda interessata, derivante dal superamento del limite di spesa farmaceutica ospedaliera, effettua la compensazione degli importi in capo alla società controllante. Ai fini dell'attuazione del presente comma, le società controllanti e le società controllate informano l'AIFA dell'esistenza del rapporto di cui all'articolo 2359 del codice civile mediante autocertificazione sottoscritta dal legale rappresentante di ciascuna società”*.

L'applicazione di tale norma è indispensabile anche nel nuovo sistema di *governance* della spesa sanitaria e dovrebbe conseguentemente collegarsi al criterio di assegnazione della franchigia di tre milioni di euro, che dovrebbe pertanto essere assegnata singolarmente a

ciascun gruppo societario che opera nel settore farmaceutico e non anche a ciascuna delle aziende che lo compongono. Al contrario, operando come pare aver fatto AIFA – che purtroppo non chiarisce in alcun modo le modalità con cui ha applicato tale parametro – si viene a creare la già evidenziata disparità di trattamento, perché in tal modo i gruppi di società vengono a beneficiare della sommatoria di più franchigie, che abbatta in modo significativo la quota di mercato di ognuna delle aziende che fanno parte di un certo gruppo, mentre le aziende che operano *uti singuli* vengono in ultima analisi a dover sostenere anche la quota parte delle franchigie delle aziende che fanno parte dei gruppi societari.

Tutte le censure sopra indicate permettono di apprezzare in modo evidente sia l'eccesso di potere sotto i profili denunciati nel presente motivo di ricorso, quanto l'evidente difetto di motivazione dei provvedimenti impugnati e l'altrettanto indubitabile mancanza di trasparenza che caratterizza l'operato di AIFA anche nel nuovo procedimento di ripiano per l'anno 2019.

II – VIOLAZIONE E/O FALSA APPLICAZIONE DEGLI ARTT. 7, 9 E 10 DELLA L. 241/90 – VIOLAZIONE DEL PRINCIPIO DI TRASPARENZA AMMINISTRATIVA – VIOLAZIONE DEL PRINCIPIO DI AFFIDAMENTO DEL PRIVATO.

La Amryt non può sottrarsi dal censurare la legittimità degli atti impugnati che risultano illegittimi non solo in ragione delle censure esposte nel precedente motivo di ricorso ma anche sotto altri e diversi profili tra i quali quelli relativi alla corretta gestione del procedimento amministrativo per il ripiano relativo all'anno 2019 avviato da AIFA con il comunicato del 31 luglio 2020 (**doc. 1**).

Il provvedimento con cui si è giunti alla determinazione del ripiano per l'anno 2019 è infatti da ritenersi completamente illegittimo sotto molteplici profili.

In primo luogo in quanto è stato attuato in totale spregio di tutte le regole procedurali contenute nella L. 241/90 ed in particolare del diritto di partecipazione del privato al procedimento quanto di quello di trasparenza amministrativa.

Nel provvedimento di ripiano, infatti, l'AIFA ha completamente disatteso le linee guida fissate da Codesto Ecc.mo Tribunale nella propria ordinanza istruttoria del 14 settembre 2016 le quali imponevano alle parti di operare un confronto ed una verifica congiunta dei dati di budget e ripiano.

È chiaro, invece, che laddove l'AIFA – come avvenuto nel caso di specie – adotti un procedimento con la partecipazione delle aziende nel quale non operi un effettivo confronto con le stesse, vengono automaticamente ad essere vanificate tutte le garanzie procedurali sopra citate.

L'elemento procedurale mancante nel caso di specie è rappresentato dal diritto all'audizione che costituisce elemento espressamente previsto dall'ordinanza emanata da Codesto Ecc.mo Tribunale e sopra citata (*"2. Successiva convocazione per l'audizione orale del legale rappresentante o di un procuratore dell'azienda ricorrente dotato dei poteri all'uopo necessari, per la verifica in contraddittorio dei dati, dei documenti, delle modalità e dei criteri di calcolo alla base del ripiano individuale, relativo alle annualità 2013, 2014, 2015, a carico della società ricorrente"*).

Nel comunicato del 31 luglio 2020 sopra citato l'AIFA ha, infatti, limitato il confronto con le aziende alla sola presentazione di osservazioni scritte contrariamente a quanto ha fatto per il precedente provvedimento di ripiano per l'anno 2018 ove, anche grazie all'intervento in sede cautelare di Codesto Ecc.mo Tribunale, ha quantomeno disposto la possibilità di domandare audizioni dei propri rappresentanti.

Il provvedimento di formazione del budget, quindi, è allora quantomeno un atto che è stato emesso in totale spregio di tutte le disposizioni che nel nostro sistema sono volte ad assicurare al privato una corretta partecipazione al procedimento amministrativo di cui agli artt. 7, 9 e 10 della L. 241/90 nonché dello stesso principio di trasparenza amministrativa.

In definitiva, nel caso di specie è stata operata una evidente violazione del principio di “*democraticità del procedimento amministrativo*” volto a garantire al privato una adeguata partecipazione al procedimento che tratti di istanze volte ad incidere sulla sua sfera giuridica. Deve concludersi, quindi, che la completa omissione di tutte le regole procedurali sopra ricordate non possa che comportare la nullità dei provvedimenti impugnati.

Infine, anche prescindendo da tutte le censure procedurali sopra esposte dalla ricorrente, non può in ogni caso omettersi di rilevare come il “parziale” contraddittorio instaurato da AIFA sul budget 2019 sia stato del tutto privo di ogni parametro utile a comprendere da parte della ricorrente quale fosse l’effettiva *road map* che l’amministrazione sanitaria intendesse seguire per il ripiano relativo a tale anno.

Nel nuovo procedimento avviato dall’AIFA vengono, infatti, a mancare nuovamente tutti gli steps procedurali che dovrebbero caratterizzare un procedimento di particolare importanza quale è sicuramente quello di attribuzione di un ripiano nel settore della spesa farmaceutica.

Onde, anche per questi motivi, l’illegittimità degli atti impugnati.

III – ILLEGITTIMITÀ DERIVATA DEI PROVVEDIMENTI IMPUGNATI DALL’ILLEGITTIMITÀ COSTITUZIONALE DELL’ARTICOLO 1 COMMA 578 DELLA L. 145/2018 PER VIOLAZIONE DEGLI ART. 3, 41 E 32, DELLA COSTITUZIONE – ECCEZIONE DI ILLEGITTIMITÀ COSTITUZIONALE.

Come già illustrato nella precedente narrazione in fatto, il comma 578 dell’art. 1 della legge sopra citata dispone che per il calcolo della spesa per acquisti diretti “*il fatturato è riferito a tutti i codici AIC dei medicinali di fascia A e H per acquisti diretti, ad esclusione dei codici AIC relativi a farmaci inseriti nel registro dei medicinali orfani per uso umano dell’Unione europea,.....*”.

In altri termini, secondo la nuova normativa, con decorrenza dal 2019, solo i farmaci “inseriti nel registro dei medicinali orfani per uso umano dell’Unione europea” continueranno a beneficiare dell’esenzione dalla procedura di pay back.

La Amryt Pharma Italy S.r.l. (“**Amryt**”) è una Società che commercializza in Italia il farmaco Lojuxta. Si tratta di un prodotto a base di lomitapide e indirizzato alla cura di una patologia ultra rara. L’indicazione del prodotto autorizzata dall’EMA è la seguente: *“Lojuxta è indicato come adiuvante di una dieta a basso tenore di grassi e di altri medicinali ipolipemizzanti con o senza aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) in pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH). Quando possibile, deve essere ottenuta una conferma genetica di HoFH. È necessario escludere altre forme di iperlipoproteinemia e cause secondarie di ipercolesterolemia (ad es. sindrome nefrosica, ipotiroidismo)”*. Il medicinale è stato approvato con procedura centralizzata (Decisione di esecuzione della commissione del 31.7.2013). È commercializzato in Italia a partire dal 6 luglio del 2015. Anche con l’ultima Determina AIFA n. 609/2019 del 18 aprile 2019 il prodotto risulta classificato come segue - **(doc. 7)**:

- classe A-PHT;
- regime di fornitura RNRL (Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - cardiologo, endocrinologo, internista).
- Tetto di 6,7 milioni/anno;
- validità contratto 12 mesi.

Il LOJUXTA è, peraltro, inserito nel Registro Orphanet. I farmaci inseriti in tale registro sono quelli che sono impiegati per le malattie rare in Europa nonostante non siano stati designati come orfani dalla comunità europea. Ciò è ulteriormente chiarito a pagina 36 del registro citato dove si indica che *“This part of the document provides a list of all medicinal products for rare diseases that have received a European marketing authorisation (MA) for one or more indication(s) of use for a rare disease, but which have not been granted a European orphan designation or for which the designation was removed/withdrawn. These medicinal products may have been granted, or not, an orphan designation in another geographical area in the world. They appear in the DG SANTE list of medicinal products that have been granted*

a

marketing

authorisation: <http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/html/alfregister.htm>

The first classification by tradename provides the name of active substance, the marketing authorisation (MA) rare indication, the date of MA and the MA holder.

Three additional lists propose another classification by:

- Date of MA in descending order;*
- ATC category;*
- MA holder.*

For each list, tradenames are presented in alphabetical order.

Additional information can be found on each medicinal product in the tab “Orphan drugs” on the Orphanet website www.orpha.net or on the EMA website (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>” (la cui traduzione è la seguente: “Questa parte del documento fornisce un elenco di tutti i medicinali per malattie rare che hanno ricevuto un'autorizzazione europea all'immissione in commercio (MA) per una o più indicazioni per l'uso di una malattia rara, ma a cui non è stata concessa una designazione come farmaco orfano europeo o per la quale la designazione è stata rimossa / ritirata. A questi medicinali potrebbe essere stata concessa o meno una designazione orfana in un'altra area geografica del mondo. Esse figurano nell'elenco dei medicinali della DG SANTE a cui è stata concessa un'autorizzazione all'immissione in commercio: <http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/html/alfregister.htm> La prima classificazione per nome commerciale fornisce il nome della sostanza attiva, l'indicazione rara dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MA), la data della MA e il titolare della MA.

Tre liste aggiuntive propongono un'altra classificazione per:

- Data di MA in ordine decrescente;*
- categoria ATC;*
- Titolare MA.*

Per ogni elenco, i nomi commerciali sono presentati in ordine alfabetico. Ulteriori informazioni sono disponibili su ciascun medicinale nella scheda "Farmaci orfani" sul sito web Orphanet www.orpha.net o sul sito web EMA (Agenzia europea per i medicinali) <http://www.ema.europa.eu> "

Nell'allegato 4 di tale documento che, si noti, è il Registro Orphanet e precisamente all'allegato n. 4 (pagina n. 63) dello stesso, è riportata la molecola lomitapide (ossia il Lojuxta) (**doc. 8**).

Navigando nel sito Orphanet all'indirizzo: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Drugs_Search.php?lng=IT&data_id=103153&search=Drugs_Search_Simple&data_type=Status&Typ=Med che contiene il registro dei farmaci orfani, il Lomitapide (Lojuxta) si trova indicato con il nome commerciale *Juxtapid* (questo è il nome commerciale del prodotto che viene commercializzato negli Stati Uniti).

Giova ricordare, infine, che nella stessa istanza presentata dalla ricorrente al fine di ottenere il riconoscimento come farmaco orfano, la ricorrente indicava all'AIFA che *"l'ipercolesterolemia familiare omozigote è una malattia rara inserita nel registro Orphanet con codice ORPHA: 391665"* (**Cfr. doc. 9**).

Ad oggi, relativamente al procedimento di ripiano per l'anno 2018, la ricorrente ha presentato un ricorso integrato da motivi aggiunti pendente sotto l'RG 1208/2020 in quanto l'AIFA ha indicato di aver "erroneamente" attribuito al LOJUXTA la qualifica di farmaco orfano nonostante la stessa avesse confermato in precedenza tale caratteristica con innumerevoli provvedimenti.

Ciò doverosamente chiarito, la ricorrente ritiene che l'art. 1 comma 578 della L. 145/2018 nella parte in cui esclude dall'esenzione dal ripiano i farmaci che non sono iscritti nel registro comunitario dei farmaci orfani sia incostituzionale per disparità di trattamento perché sia che un farmaco sia iscritto in tale registro sia che non sia ivi presente lo stesso mantiene comunque i requisiti per essere considerato un farmaco orfano ai sensi della normativa comunitaria.

Com'è noto, a livello europeo, la disciplina dei farmaci orfani è costituita dal Regolamento CE 141/2000 e successivamente dal Regolamento CE 847/2000. I criteri e la procedura per la designazione della qualifica di orfano ad un medicinale viene assegnata dal Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali.

Per essere qualificato come orfano, un farmaco deve: 1) essere indicato per una patologia che mette in pericolo la vita o che sia debilitante in modo cronico; 2) essere indicato per una condizione clinica rara, definita da una prevalenza di non più di 5 soggetti ogni 10 mila individui, calcolata a livello della Unione Europea; 3) inoltre, non devono essere disponibili trattamenti validi o, se già ve ne sono, il nuovo farmaco deve rappresentare un beneficio clinico significativo.

Ebbene, tutti i requisiti sopra indicati sono posseduti dal farmaco LOJUXTA.

Iniziamo a chiarire che il Lojuxta, come risulta da numerose pubblicazioni scientifiche, è un farmaco con indicazione specifica per il trattamento dei pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote, una patologia rara caratterizzata da elevatissimi livelli circolanti di colesterolo LDL con deposizione tessutale e vascolare e dagli esiti altamente invalidanti: la massiva esposizione al colesterolo circolante fino dai primi anni di età condiziona infatti nei pazienti con HoFH lo sviluppo di un rischio precocissimo di comparsa di patologia cardio- e cerebrovascolare intorno ai 12 anni di età (European Heart Journal 2013). L'aspettativa di vita in questi pazienti risulta drammaticamente ridotta di 30 - 50 anni, per un aumento di rischio di mortalità totale 11,5 volte superiore e di mortalità cardiovascolare 12,8 volte superiore (Thompson GR et al. *Eur Heart J* 2018) anche nonostante la terapia ipolipemizzante in atto – **(doc. 10).**

La HoFH è una malattia genetica con una prevalenza storica di 1 caso su 1,000,000,000 persone (Rader DJ, et al. *J Clin Invest.* 2003;111:1796-1803) che a seguito successive di analisi di popolazione è stata aggiornata a circa 1 caso ogni 300.000-500.000 persone (Sjouke_Eur Heart J_2015) e che in limitate aree geografiche può arrivare per effetto del gene fondatore e per effetto di consanguineità a 1:100.000 (Cuchel M, et al. *Eur Heart J.* 2014:

35(32) 2146-57). Questi dati aggiornati di prevalenza confermano chiaramente la caratteristica di malattia rara della HoFH, peraltro in netto contrasto con la prevalenza indicata di 5 casi su 10.000 (**doc. 11**).

Il Lojuxta, infine, rappresenta “*un beneficio clinico significativo*” per i pazienti con HoFH: difatti, le raccomandazioni terapeutiche del Consensus Panel sulla HoFH della EAS indicano chiaramente dei target terapeutici da perseguire per rallentare il più possibile l’evoluzione delle complicanze CV di questi pazienti, rappresentati da livelli di LDL-C <100 mg/dl in prevenzione primaria, o < 70 mg /dl in prevenzione secondaria (Cuchel M et al. HoFH diagnosis and treatment EAS Consensus Panel Eur Heart J 2014). Con le altre terapie ipolipemizzanti disponibili (statine, ezetimibe, evolucumab) il beneficio atteso in termini di riduzione di LDL-C varia dal 10 al 20%. Il ricorso alla LDL-afèresi, che rimuove temporaneamente significative quantità di lipidi, può richiedere 3-4 ore per sessione, necessita di personale e strutture specializzate, interferisce pesantemente con le attività quotidiane, ed ha un impatto negativo significativo sulla qualità di vita (Kayikcioglu M et al J Clin Lipidol 2019). L’afèresi inoltre in alcuni pazienti non risulta peraltro nemmeno contrastare efficacemente il progredire delle manifestazioni cardiovascolari per il rebound continuo dei livelli circolanti di LDL-C (Graesdal et al. J Clin Lipidol 2012; 6: 331-339).

I dati provenienti dagli studi registrativi di Lojuxta confermano invece la sua efficacia nel ridurre i livelli di LDL-C del 50% (Cuchel M et al. Lancet. 2013), efficacia che si mantiene sostanzialmente stabile nel lungo termine (-45% a 126 settimane) con una percentuale significativa di pazienti che riescono a raggiungere i target terapeutici raccomandati dalla EAS sia nel breve che nel lungo periodo (Cuchel et al. Atherosclerosis Suppl. 2014; Blom et al. Orphanet J Rare Dis 2018). I dati degli studi registrativi sono ampiamente confermati dalla RWE, in cui lomitapide ha ridotto i livelli di LDL-C di più del 70 %, permettendo ad un’ampia percentuale di pazienti (80%) di sospendere addirittura l’afèresi in atto, o quantomeno di ridurre la frequenza delle sedute (D’Erasmus 2017) – (**doc 12**).

Ad ulteriore conferma della gravità e della condizione di patologia ultra rara per l’HoFH, si

stima che in Italia un massimo di 60 pazienti abbiano una severità tale da necessitare di un medicinale estremamente efficace, quale Lojuxta e si precisa che la stessa AIFA ha approvato la commercializzazione della Lomitapide nel mese di maggio 2015 con l'applicazione di un tetto di spesa che consente attualmente l'accesso alla terapia a circa 40 pazienti sul territorio nazionale.

Alla luce di quanto sopra appare oltremodo evidente che il Lojuxta è impiegato per una patologia (ultra) rara che soddisfa pienamente ed ampiamente tutte le condizioni previste nella normativa europea per il riconoscimento come farmaco “orfano”.

Per mera completezza, ed al fine di prevenire strumentali confusioni, si chiarisce che l'iscrizione nel registro comunitario dei farmaci orfani non è condizione per l'attribuzione od il mantenimento della qualifica di “medicinale orfano” (semmai il contrario: soltanto i “medicinali orfani” possono essere iscritti nel registro), bensì soltanto affinché il medicinale possa godere dell’“esclusiva di mercato”, vale a dire della regola, sancita dall'art. 8, comma 1, secondo cui *“la Comunità e gli Stati membri non accettano altre domande di autorizzazione, non concedono altre autorizzazioni all'immissione in commercio, né accettano richieste relative all'estensione di autorizzazioni all'immissione in commercio, esistenti per medicinali analoghi, con le stesse indicazioni terapeutiche per un periodo di dieci anni”*.

D'altra parte, né il regolamento 141/2000, né il regolamento 2309/93, prevedono che, decorso il periodo di “esclusiva di mercato”, il farmaco perda, con la cancellazione dal registro, la qualifica di “medicinale orfano”: finalità della cancellazione dal registro, infatti, non è il venir meno della qualifica di “medicinale orfano”, ma rendere edotti i terzi interessati, a partire dall'industria farmaceutica, e dagli Stati membri, del fatto, ben diverso, che non vi è più “esclusiva di mercato”, e che quindi diviene possibile concedere altre autorizzazioni a farmaci con analoghe indicazioni terapeutiche.

Conferma della fondatezza di quanto appena sostenuto viene, del resto, dal regolamento 2309/93, il cui art. 13, nel combinato disposto con l'art. 7, regolamento 141/2000, chiarisce che l'autorizzazione all'immissione in commercio del “medicinale orfano” viene rinnovata,

dall’EMA, “di quinquennio in quinquennio”, quindi anche dopo il decorso dell’“esclusiva di mercato” decennale e la cancellazione dal registro, e sempre all’EMA compete, a tal fine, l’esame del fascicolo contenente i dati relativi alla farmacovigilanza.

In altri termini: in astratto, è possibile introdurre sul mercato nuovi medicinali per la patologia (purché, ovviamente, nel rispetto dei diritti di proprietà industriale che tuttora proteggono il LOJUXTA), ma, di fatto, questi medicinali non esistono, od ancora non sono stati inventati, e la ricerca nel settore subisce i disincentivi legati al carattere raro della malattia, che le regole europee più volte citate hanno inteso controbilanciare.

Per questo, il LOJUXTA è, tuttora, un “medicinale orfano”, anche se non iscritto nel registro comunitario dei farmaci orfani (ma presente nel Registro Orphanet).

Alla luce delle precedenti considerazioni, la questione di illegittimità costituzionale sollevata dalla ricorrente deve ritenersi corretta perché appare del tutto discriminatorio che il Legislatore Italiano disponga un’esclusione dal provvedimento di ripiano per i soli farmaci iscritti nel registro comunitario dei farmaci orfani come se l’iscrizione in tale registro dotasse gli stessi di caratteri distintivi rispetto a quelli che, seppur orfani, non sono iscritti nel citato registro.

La disparità di trattamento e quindi la violazione dell’art. 3 della Costituzione appare quindi confermata perché il comma 578 dell’art. 1 della L. 145/2018 ha indubbiamente operato una discriminazione fra categorie di prodotti che presentano le stesse caratteristiche di particolarità che secondo la normativa europea contraddistinguono i farmaci orfani.

Non solo, penalizzando i farmaci che, seppur orfani, non sono iscritti nel registro comunitario sia viene conseguentemente ad arrecare un potenziale danno agli stessi pazienti oltreché alla stessa impresa che li commercializza perché così operando il Legislatore viene inevitabilmente a disincentivare l’introduzione di farmaci destinati alla cura di patologie rare in quanto, ove i relativi farmaci non siano iscritti espressamente nel registro comunitario previsto a livello europeo, gli stessi vengono ad essere sottoposti al procedimento di ripiano previsto oggi dall’art. 1 commi 577 e seguenti della L. 145/2018.

Le violazioni degli art. 32 e 41 della Costituzione appaiono pertanto evidenti nel caso di specie.

Per questi motivi, si ritiene la fondatezza e la rilevanza della questione di illegittimità dell'art. 1 comma 578 della L. 145/2018 nella parte in cui non include nell'ambito delle categorie di farmaci esclusi dal ripiano quelli orfani seppur non iscritti nel registro comunitario previsto dal Regolamento Europeo n. 141/2000 ma dotati delle stesse caratteristiche per il riconoscimento come farmaci orfani ai sensi del citato Regolamento.

PQM

Voglia l'Ecc.mo Tribunale Amministrativo Regionale del Lazio adito, previa rimessione alla Corte Costituzionale della questione di legittimità costituzionale sollevata, ovvero in via subordinata, annullare i provvedimenti impugnati.

Con vittoria di spese, diritti ed onorari del giudizio, oltre IVA e CAP come per legge.

Ai sensi e per gli effetti dell'art. 10 comma 5 del DPR 115/2002, si dichiara che il valore della presente controversia è indeterminabile, per cui è dovuto il contributo unificato pari ad € 650.

Si depositano:

Doc. 1 - Comunicato AIFa del 31 luglio 2020 intitolato *“Ripiano della spesa farmaceutica per acquisti diretti per l'anno 2019 – avvio del procedimento – esposizione dei dati delle aziende farmaceutiche – ripiano della spesa farmaceutica per acquisti diretti per l'anno 2019 – avvio del procedimento – esposizione dei dati alle aziende farmaceutiche”*.

Doc. 2 - Nota sulla metodologia applicativa (Luglio 2020).

Doc. 3 - Delibera del Consiglio di Amministrazione di AIFA del 23 luglio 2020 n. 32.

Doc. 4 - Dati di ripiano estratti dalla ricorrente sul sistema di Front-End.

Doc. 5 – Comunicazione del 14.9.2020 inviata dalla ricorrente ad AIFA.

Doc. 6 – File con le anagrafiche dei diversi titolari AIC appartenenti allo stesso gruppo societario, pubblicata sul sito dell'AIFA il 17 gennaio 2010 e relativa al ripiano 2018.

Doc. 7 – Determina AIFA n. 609/2019 del 18 aprile 2019.

Doc. 8 – Registro Orphanet.

Doc. 9 – Istanza presentata dalla ricorrente al fine di ottenere il riconoscimento come farmaco orfano.

Doc. 10 – Thompson GR et al. *Eur Heart J* 2018

Doc. 11 – Rader DJ, et al. *J Clin Invest.* 2003;111:1796-1803 - (Sjouke_Eur Heart J_2015) e (Cuchel M, et al. *Eur Heart J.* 2014; 35(32) 2146-57).

Doc. 12 - D’Erasmus 2017

Firenze – Roma 29 ottobre 2020

Con osservanza

Avv. Riccardo Francalanci

Avv. Roberto Giansante