

SENTENZA DELLA CORTE (Grande Sezione)

23 gennaio 2018 (*)

«Rinvio pregiudiziale – Concorrenza – Articolo 101 TFUE – Intesa – Medicinali – Direttiva 2001/83/CE – Regolamento (CE) n. 726/2004 – Allegazioni relative ai rischi legati all'utilizzo di un medicinale per un trattamento non coperto dalla sua autorizzazione all'immissione in commercio (off-label) – Definizione del mercato rilevante – Restrizione accessoria – Restrizione della concorrenza per oggetto – Esenzione»

Nella causa C-179/16,

avente ad oggetto la domanda di pronuncia pregiudiziale proposta alla Corte, ai sensi dell'articolo 267 TFUE, dal Consiglio di Stato (Italia), con ordinanza del 3 dicembre 2015, pervenuta in cancelleria il 25 marzo 2016, nel procedimento

F. Hoffmann-La Roche Ltd,

Roche SpA,

Novartis AG,

Novartis Farma Spa

contro

Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato,

nei confronti di:

Associazione Italiana delle Unità Dedicare Autonome Private di Day Surgery e dei Centri di Chirurgia Ambulatoriale (Aiudapds),

Società Oftalmologica Italiana (SOI) - Associazione Medici Oculisti Italiani (AMOI),

Regione Emilia-Romagna,

Altroconsumo,

Regione Lombardia,

Coordinamento delle associazioni per la tutela dell'ambiente e dei diritti degli utenti e consumatori (Codacons),

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA),

LA CORTE (Grande Sezione),

composta da K. Lenaerts, presidente, A. Tizzano, vicepresidente, R. Silva de Lapuerta, M. Ilešič, J. Malenovský, C.G. Fernlund (relatore) e C. Vajda, presidenti di sezione, A. Borg Barthet, J. -C. Bonichot, A. Arabadjiev, F. Biltgen, K. Jürimäe e C. Lycourgos, giudici,

avvocato generale: H. Saugmandsgaard Øe

cancelliere: R. Schiano, amministratore

vista la fase scritta del procedimento e in seguito all'udienza del 3 maggio 2017,

considerate le osservazioni presentate:

- per la F. Hoffmann-La Roche Ltd, da M. Siragusa, P. Merlino e G. Faella, avvocati;
- per la Roche SpA, da E. Raffaelli, P. Todaro, A. Raffaelli e E. Teti, avvocati;
- per la Novartis AG e la Novartis Farma SpA, da G.B. Origoni della Croce, A. Liroso, P. Fattori, L. D'Amario e S. Di Stefano, avvocati;
- per l'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato, da P. Gentili, avvocato dello Stato;
- per l'Associazione Italiana delle Unità Dedicatoe Autonome Private di Day Surgery e dei Centri di Chirurgia Ambulatoriale (Aiudapds), da G. Muccio e G. Zaccanti, avvocati;
- per la Società Oftalmologica Italiana (SOI) - Associazione Medici Oculisti Italiani (AMOI), da R. La Placa e V. Vulpetti, avvocati;
- per Altroconsumo, da F. Paoletti, A. Mozzati e L. Schiano di Pepe, avvocati;
- per il Coordinamento delle associazioni per la tutela dell'ambiente e dei diritti degli utenti e consumatori (Codacons), da C. Rienzi, G. Giuliano e S. D'Ercole, avvocati;
- per la Regione Emilia-Romagna, da M.R. Russo Valentini e R. Bonatti, avvocati;
- per il governo italiano, da G. Palmieri, in qualità di agente, assistita da S. Fiorentino, avvocato dello Stato;
- per l'Irlanda, da E. Creedon, L. Williams e A. Joyce, in qualità di agenti, assistiti da M. Gray, barrister;
- per il governo francese, da D. Colas, D. Segoin e J. Bousin, in qualità di agenti;
- per la Commissione europea, da T. Vecchi e F. Castilla Contreras, G. Conte e C. Vollrath, in qualità di agenti,

sentite le conclusioni dell'avvocato generale, presentate all'udienza del 21 settembre 2017,

ha pronunciato la seguente

Sentenza

- 1 La domanda di pronuncia pregiudiziale verte sull'interpretazione dell'articolo 101 TFUE.
- 2 Tale domanda è stata presentata nell'ambito di una controversia tra la F. Hoffmann-La Roche Ltd (in prosieguo: la «Roche»), la Roche SpA (in prosieguo: la «Roche Italia»), la Novartis AG e la Novartis Farma SpA (in prosieguo: la «Novartis Italia»), da un lato, e l'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato (Italia; in prosieguo: l'«AGCM»), dall'altro lato, in merito ai procedimenti avviati e alle sanzioni pecuniarie inflitte da quest'ultima in relazione ad un'intesa contraria all'articolo 101 TFUE.

Contesto normativo

- 3 Le imprese di cui al procedimento principale sono state sanzionate dall'AGCM per aver violato il diritto della concorrenza dell'Unione nel periodo compreso tra il 1° giugno 2011 e il 27 febbraio 2014.

Direttiva 2001/83/CE

- 4 Tenuto conto del periodo di violazione considerato, al procedimento principale sono applicabili le disposizioni della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001,

recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GU 2001, L 311, pag. 67), come modificata dal regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 13 novembre 2007 (GU 2007, L 324, pag. 121) (in prosieguo: la «direttiva 2001/83»), nonché, a far data dal 21 luglio 2012, da quelle della direttiva 2001/83, come modificata dalla direttiva 2010/84/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2010 (GU 2010, L 348, pag. 74) (in prosieguo: la «direttiva 2001/83 modificata»).

5 L'articolo 5, paragrafo 1, della direttiva 2001/83 stabilisce quanto segue:

«Uno Stato membro può, conformemente alla legislazione in vigore e per rispondere ad esigenze speciali, escludere dall'ambito di applicazione della presente direttiva i medicinali forniti per rispondere ad un'ordinazione leale e non sollecitata, elaborati conformemente alle prescrizioni di un operatore sanitario autorizzato e destinati ad un determinato paziente sotto la sua personale e diretta responsabilità».

6 Ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 1, della direttiva medesima:

«Nessun medicinale può essere immesso in commercio in uno Stato membro senza un'autorizzazione all'immissione in commercio [(in prosieguo: l'"AIC")] delle autorità competenti di detto Stato membro rilasciata a norma della presente direttiva oppure senza un'autorizzazione a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 in combinato disposto con il regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico [(GU 2006, L 378, pag. 1)] e con il regolamento (CE) n. 1394/2007.

Quando per un medicinale è stata rilasciata una [AIC] iniziale ai sensi del primo comma, ogni ulteriore dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e presentazione, nonché le variazioni ed estensioni sono parimenti autorizzati ai sensi del primo comma o sono inclusi nell'[AIC] iniziale. Tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio in questione sono considerate facenti parte della stessa autorizzazione all'immissione in commercio globale (...).

7 L'articolo 40, paragrafi 1 e 2, della citata direttiva dispone quanto segue:

«1. Gli Stati membri prendono tutte le opportune disposizioni affinché la fabbricazione dei medicinali sul loro territorio sia subordinata al possesso di un'autorizzazione. L'autorizzazione deve essere richiesta anche se i medicinali fabbricati sono destinati all'esportazione.

2. L'autorizzazione di cui al paragrafo 1 è richiesta sia per la fabbricazione totale o parziale sia per le operazioni di divisione, di confezionamento o di presentazione.

Tale autorizzazione non è richiesta per le preparazioni, le divisioni, i cambiamenti di confezione o di presentazione, eseguiti soltanto per la fornitura al dettaglio, da farmacisti in farmacia, o da altre persone legalmente autorizzate negli Stati membri ad eseguire dette operazioni».

8 L'articolo 101 della direttiva 2001/83 modificata così dispone, al paragrafo 1:

«Gli Stati membri gestiscono un sistema di farmacovigilanza per svolgere le loro funzioni in tale ambito e per partecipare alle attività di farmacovigilanza nell'Unione.

Il sistema di farmacovigilanza va utilizzato per raccogliere informazioni sui rischi dei medicinali in relazione alla salute dei pazienti o alla salute pubblica. Le informazioni si riferiscono in particolare agli effetti collaterali negativi negli esseri umani, derivanti dall'utilizzo del medicinale conformemente alle indicazioni contenute nell'[AIC] e dall'uso al di fuori delle indicazioni in questione, e agli effetti collaterali negativi associati all'esposizione per motivi professionali».

9 L'articolo 106 bis della direttiva 2001/83 modificata così recita:

«1. Quando il titolare dell'[AIC] intende pubblicare informazioni relative a questioni di farmacovigilanza riguardanti l'uso di un determinato medicinale, è tenuto ad informarne le autorità nazionali competenti, l'[Agenzia europea dei medicinali (EMA)], e la Commissione contemporaneamente o prima di rendere pubblica l'informazione.

Il titolare dell'[AIC] garantisce che tali informazioni siano presentate al pubblico in modo obiettivo e non fuorviante.

2. Se non sussiste la necessità di effettuare l'annuncio con urgenza a fini di salvaguardia della salute pubblica, gli Stati membri, l'[EMA] e la Commissione si informano al più tardi 24 ore prima della pubblicazione di informazioni su questioni di farmacovigilanza.

3. Per le sostanze attive contenute in medicinali autorizzati in più Stati membri l'[EMA] è responsabile del coordinamento tra le autorità nazionali competenti degli avvisi riguardanti la sicurezza e fornisce calendari per la pubblicazione delle informazioni.

Con il coordinamento dell'[EMA], gli Stati membri agiscono nella misura del possibile per concordare un messaggio comune sulla sicurezza del medicinale in questione e i calendari della loro pubblicazione. Su richiesta dell'[EMA], il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza fornisce consulenza in merito agli avvisi riguardanti la sicurezza.

(...)».

Regolamento (CE) n. 726/2004

10 Tenuto conto del periodo di violazione considerato, al procedimento principale sono applicabili le disposizioni del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali (GU 2004, L 136, pag. 1), come modificato dal regolamento (CE) n. 219/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio, dell'11 marzo 2009 (GU 2009, L 87, pag. 109) (in prosieguo: il «regolamento n. 726/2004») e, a far data dal 2 luglio 2012, da quelle del regolamento n. 726/2004, come modificato dal regolamento (UE) n. 1235/2010 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2010 (GU 2010, L 348, pag. 1 e rettifica in GU 2012, L 201, pag. 138) (in prosieguo: il «regolamento n. 726/2004 modificato»).

11 L'articolo 16 del regolamento n. 726/2004 è così formulato:

«1. Dopo aver ottenuto un'[AIC] rilasciata a norma del presente regolamento, il titolare della medesima tiene conto dei progressi tecnici e scientifici nei metodi di fabbricazione e di controllo di cui all'articolo 8, paragrafo 3, lettere d) e h) della direttiva 2001/83/CE e introduce tutte le variazioni necessarie affinché il medicinale possa essere fabbricato e controllato con metodi scientifici generalmente accettati. Per tali variazioni, il titolare chiede un'autorizzazione a norma del presente regolamento.

2. Il titolare dell'[AIC] informa immediatamente l'[EMA], la Commissione e gli Stati membri circa ogni nuovo dato che possa implicare variazioni delle informazioni o dei documenti di cui all'articolo 8, paragrafo 3, agli articoli 10, 10 bis, 10 ter e 11 e all'allegato I della direttiva 2001/83/CE o all'articolo 9, paragrafo 4, del presente regolamento.

In particolare egli comunica immediatamente all'[EMA], alla Commissione e agli Stati membri i divieti o i limiti imposti dalle autorità competenti di qualsiasi paese nel quale il medicinale per uso umano è immesso in commercio e qualsiasi altro nuovo dato che possa influenzare la valutazione dei benefici e dei rischi del medicinale per uso umano interessato.

Ai fini della valutazione continua del rapporto rischio/beneficio, l'[EMA] può, in qualsiasi momento, chiedere al titolare dell'[AIC] di presentare dati che dimostrino che il rapporto rischio/beneficio resta favorevole.

3. Se il titolare dell'autorizzazione per un medicinale per uso umano propone di apportare variazioni alle informazioni e ai documenti di cui al paragrafo 2, presenta all'[EMA] una domanda in tal senso.

4. La Commissione, sentita l'[EMA], adotta misure adeguate per l'esame delle variazioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio, sotto forma di regolamento. Tali misure intese a modificare elementi non essenziali del presente regolamento completandolo sono adottate secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 87, paragrafo 2 bis».

12 L'articolo 16 del regolamento n. 726/2004 modificato così dispone:

«1. Dopo il rilascio di un'[AIC] a norma del presente regolamento, il titolare della medesima tiene conto dei progressi scientifici e tecnici nei metodi di fabbricazione e di controllo di cui all'articolo 8, paragrafo 3, lettere d) e h), della direttiva 2001/83/CE e introduce tutte le modifiche necessarie affinché il medicinale possa essere fabbricato e controllato con metodi scientifici generalmente accettati. Per tali modifiche il titolare chiede un'autorizzazione a norma del presente regolamento.

2. Il titolare dell'[AIC] fornisce immediatamente all'[EMA], alla Commissione e agli Stati membri tutte le informazioni nuove che possano implicare modifiche delle informazioni o dei documenti di cui all'articolo 8, paragrafo 3, agli articoli 10, 10 bis, 10 ter e 11, o all'articolo 32, paragrafo 5, e all'allegato I della direttiva 2001/83/CE o all'articolo 9, paragrafo 4, del presente regolamento.

In particolare, il titolare dell'[AIC] comunica immediatamente all'[EMA] e alla Commissione i divieti o le restrizioni imposti dalle autorità competenti di qualsiasi paese nel quale il medicinale è immesso in commercio e qualsiasi altro nuovo dato che possa influenzare la valutazione dei benefici e dei rischi del medicinale interessato. Le informazioni comprendono i risultati positivi e negativi degli studi clinici o di altri studi per tutte le indicazioni e per tutti i gruppi di pazienti, presenti o non presenti nell'[AIC], nonché i dati relativi a usi del medicinale non conformi alle indicazioni contenute nell'[AIC].

3. Il titolare dell'[AIC] deve garantire che le informazioni relative al medicinale vengano aggiornate tenendo conto delle conoscenze scientifiche più recenti, comprese le conclusioni della valutazione e le raccomandazioni rese pubbliche tramite il portale web europeo dei medicinali istituito ai sensi dell'articolo 26.

3 bis. Ai fini della valutazione continua del rapporto rischio/beneficio, l'[EMA] può, in qualsiasi momento, chiedere al titolare dell'[AIC] di presentare dati che dimostrino che il rapporto rischio/beneficio resta favorevole. Il titolare dell'[AIC] ottempera in modo esaustivo e tempestivo ad ogni richiesta di tal tipo.

L'[EMA] può in qualsiasi momento chiedere al titolare dell'[AIC] di trasmettere una copia del documento di riferimento del sistema di farmacovigilanza. Il titolare dell'[AIC] trasmette la copia entro sette giorni dal ricevimento della richiesta.

4. La Commissione, sentita l'[EMA], adotta misure adeguate per l'esame delle variazioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio, sotto forma di regolamento. Tali misure intese a modificare elementi non essenziali del presente regolamento completandolo sono adottate secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 87, paragrafo 2 bis».

13 L'articolo 17 del regolamento n. 726/2004 prevede quanto segue:

«Il richiedente o il titolare di un'[AIC] è responsabile dell'esattezza dei documenti e dei dati che ha fornito».

14 L'articolo 22 di tale regolamento così recita:

«L'[EMA], in stretta cooperazione con i sistemi nazionali di farmacovigilanza istituiti in forza dell'articolo 102 della direttiva 2001/83/CE, riceve qualsiasi pertinente informazione relativa ai presunti effetti collaterali negativi dei medicinali per uso umano che sono stati autorizzati dalla Comunità secondo il presente regolamento. Se del caso, il comitato per i medicinali per uso umano formula, a norma dell'articolo 5 del presente regolamento, pareri sulle misure necessarie. Tali pareri sono resi accessibili al pubblico.

(...)

Il titolare dell'[AIC] e le autorità competenti degli Stati membri fanno in modo che ogni pertinente informazione relativa ai presunti effetti collaterali negativi dei medicinali autorizzati ai sensi del presente regolamento sia trasmessa all'[EMA] ai sensi del presente regolamento. I pazienti sono invitati a segnalare gli effetti collaterali negativi al personale sanitario».

15 L'articolo 24, paragrafo 5, del regolamento n. 726/2004 prevedeva quanto segue:

«Il titolare dell'[AIC] non può comunicare al pubblico informazioni sui problemi di farmacovigilanza in relazione ai suoi medicinali autorizzati senza darne preventivamente o contestualmente notifica all'[EMA].

Il titolare dell'[AIC] assicura comunque che tali informazioni siano presentate in modo obiettivo e non fuorviante.

Gli Stati membri adottano i provvedimenti necessari ad assicurare che al titolare di un'[AIC] che manchi di adempiere a tali obblighi siano comminate sanzioni efficaci, proporzionate e dissuasive».

- 16 Ai sensi del regolamento n. 1235/2010, il capo 3, contenuto nel titolo II del regolamento n. 726/2004, dal titolo «Farmacovigilanza», e che comprende gli articoli da 21 a 29 di tale regolamento, è stato sostituito. L'articolo 28, paragrafo 4, del regolamento n. 726/2004 modificato è formulato nei termini seguenti:

«Qualora una relazione di valutazione raccomandi un intervento riguardante l'[AIC], il comitato per i medicinali per uso umano esamina, entro trenta giorni dal ricevimento, la relazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza e adotta un parere sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione o sulla revoca dell'[AIC], comprendente un calendario per l'applicazione del parere. Qualora detto parere del comitato per i medicinali per uso umano diverga dalla raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza, il comitato per i medicinali per uso umano acclude al suo parere una spiegazione dettagliata dei motivi scientifici delle divergenze unitamente alla raccomandazione.

Se in tale parere è indicata la necessità di una misura regolatoria concernente l'[AIC], la Commissione adotta una decisione con cui varia, sospende o revoca l'[AIC]. L'articolo 10 del presente regolamento si applica all'adozione di questa decisione. Quando la Commissione adotta tale decisione, può anche adottare una decisione di cui sono destinatari gli Stati membri a norma dell'articolo 127 bis della direttiva 2001/83/CE».

- 17 L'articolo 84 di tale regolamento così recita:

«1. Senza pregiudizio del protocollo sui privilegi e sulle immunità delle Comunità europee, gli Stati membri determinano le sanzioni da irrogare in caso di violazione delle disposizioni del presente regolamento o dei regolamenti adottati in forza del medesimo e adottano tutti i provvedimenti necessari per assicurare l'applicazione delle sanzioni. Le sanzioni sono efficaci, proporzionate e dissuasive.

(...)

2. Gli Stati membri informano immediatamente la Commissione dell'avvio di ogni procedimento contenzioso per violazione del presente regolamento.

3. In caso di inosservanza di taluni obblighi correlati alle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma del presente regolamento, la Commissione, su richiesta dell'[EMA], può imporre penali ai titolari di tali autorizzazioni. Importi massimi, condizioni e modalità di riscossione di tali penali sono stabiliti dalla Commissione. Tali misure intese a modificare elementi non essenziali del presente regolamento completandolo sono adottate secondo la procedura di regolamentazione con controllo di cui all'articolo 87, paragrafo 2 bis.

La Commissione pubblica i nominativi dei titolari di una [AIC] implicati e l'ammontare e le ragioni delle sanzioni pecuniarie irrogate».

Regolamento (CE) n. 658/2007

- 18 Tenuto conto del periodo di violazione considerato, al procedimento principale sono applicabili le disposizioni del regolamento (CE) n. 658/2007 della Commissione, del 14 giugno 2007, relativo alle sanzioni pecuniarie in caso di violazione di determinati obblighi connessi con le autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate a norma del regolamento n. 726/2004 (GU 2007, L 155, pag. 10) e, a far data dal 2 luglio 2012, da quelle di tale regolamento, come modificato dal regolamento (UE) n. 488/2012 della Commissione, dell'8 giugno 2012 (GU 2012, L 150, pag. 68) (in prosieguo: il «regolamento n. 658/2007 modificato»).

- 19 L'articolo 1, punto 1, del regolamento n. 658/2007 prevedeva quanto segue:

«Il presente regolamento stabilisce regole concernenti l'irrogazione di sanzioni pecuniarie ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio rilasciate in forza del regolamento (CE) n. 726/2004

per le violazioni degli obblighi sotto menzionati, nei casi in cui la violazione in questione possa avere importanti implicazioni per la salute pubblica nella Comunità o laddove abbia una dimensione comunitaria per il fatto di avvenire o di manifestare i suoi effetti in più di uno Stato membro o laddove siano toccati gli interessi della Comunità:

1) completezza e accuratezza delle informazioni e dei documenti contenuti in una domanda di [AIC] in forza del regolamento (CE) n. 726/2004 ovvero di tutti gli altri documenti e dati presentati all'[EMA] in risposta agli obblighi stabiliti in tale regolamento».

20 L'articolo 1, punto 1, del regolamento n. 658/2007 modificato è formulato nei termini seguenti:

«l'obbligo di fornire informazioni e documenti completi e accurati con le domande di [AIC] presentate a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 all'[EMA], in ottemperanza agli obblighi previsti dallo stesso regolamento e dal regolamento (CE) n. 1901/2006, se la violazione riguarda un elemento importante».

21 L'articolo 16, paragrafo 1, del regolamento n. 658/2007 così dispone:

«Se, in seguito alla procedura di cui alla sottosezione 1, la Commissione riconosce che il titolare dell'[AIC] ha commesso, intenzionalmente o per negligenza, una violazione di cui all'articolo 1, può adottare una decisione con cui impone un'ammenda non superiore al 5% del fatturato comunitario del titolare dell'autorizzazione nel precedente esercizio».

Procedimento principale e questioni pregiudiziali

22 L'AGCM, con decisione del 27 febbraio 2014 (in prosieguo: la «decisione dell'AGCM»), ha inflitto due ammende, una alla Roche e alla sua controllata Roche Italia, per un importo di circa 90,6 milioni di EUR, e l'altra alla Novartis e alla sua controllata Novartis Italia, per un importo di circa 92 milioni di EUR, in base al motivo che tali imprese avevano concluso un'intesa contraria all'articolo 101 TFUE, diretta ad ottenere una differenziazione artificiosa tra i farmaci Avastin e Lucentis, manipolando la percezione dei rischi dell'uso in ambito oftalmico dell'Avastin.

23 I due medicinali in questione sono stati sviluppati dalla Genentech, società con sede negli Stati Uniti, la cui attività è limitata al territorio di tale paese. La Genentech ha affidato lo sfruttamento commerciale dell'Avastin al di fuori del territorio degli Stati Uniti alla Roche, sua società madre. Poiché quest'ultima non è attiva nel settore dell'oftalmologia, la Genentech ha inoltre incaricato il gruppo Novartis di assicurare lo sfruttamento commerciale del Lucentis fuori dal territorio degli Stati Uniti, mediante un accordo di licenza stipulato nel giugno 2003.

24 Nell'Unione europea l'AIC dei medicinali in questione è sottoposta, in virtù delle loro caratteristiche biotecnologiche, alla procedura centralizzata prevista dal regolamento n. 726/2004.

25 Il 12 gennaio 2005 la Commissione ha rilasciato un'AIC dell'Avastin per la cura di talune patologie tumorali. Il 26 settembre 2005 l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) ha inserito l'Avastin tra i medicinali interamente a carico del servizio sanitario nazionale.

26 Il 22 gennaio 2007 la Commissione ha parimenti concesso un'AIC al Lucentis per il trattamento di patologie oftalmiche. Il 31 maggio 2007 l'AIFA ha inserito il Lucentis nell'elenco dei medicinali non rimborsabili.

27 Prima dell'immissione in commercio del Lucentis, alcuni medici avevano cominciato a prescrivere l'Avastin ai loro pazienti affetti da patologie oftalmiche. Questa prescrizione dell'Avastin per indicazioni non menzionate nell'AIC (in prosieguo: «off-label») per la cura di tali malattie ha iniziato a diffondersi a livello mondiale. A causa del prezzo unitario inferiore dell'Avastin, il suo utilizzo per tali patologie si è protratto dopo l'immissione in commercio del Lucentis.

28 Ai sensi della regolamentazione italiana, che consentiva il rimborso dell'uso off-label di un medicinale in assenza di valida alternativa terapeutica autorizzata per il trattamento della patologia interessata, nel mese di maggio 2007 l'AIFA ha inserito nell'elenco dei medicinali rimborsabili l'uso dell'Avastin per il trattamento delle maculopatie essudative.

- 29 In seguito all'inserimento nell'elenco dei medicinali rimborsabili in Italia – avvenuto il 4 dicembre 2008 – del Lucentis e di altri medicinali autorizzati per il trattamento delle patologie oftalmiche di cui trattati, l'AIFA ha gradualmente escluso la rimborsabilità dell'Avastin off-label per tali patologie.
- 30 Con decisione del 30 agosto 2012, la Commissione, ottenuto il parere favorevole dell'EMA, ha modificato il riassunto delle caratteristiche dell'Avastin, per citare alcuni effetti collaterali negativi connessi all'uso di tale medicinale per il trattamento di patologie oftalmiche non coperte dall'AIC di quest'ultimo.
- 31 A seguito di tale modifica del riassunto delle caratteristiche dell'Avastin, il 18 ottobre 2012 l'AIFA ha ritirato dall'elenco dei medicinali rimborsabili l'Avastin utilizzato per indicazioni terapeutiche non coperte dalla rispettiva AIC.
- 32 Secondo la decisione dell'AGCM, i gruppi Roche e Novartis hanno concluso un accordo di ripartizione del mercato, costitutivo di una restrizione della concorrenza per oggetto. In particolare, ai sensi del punto 177 di tale decisione, l'Avastin e il Lucentis sarebbero del tutto equivalenti per il trattamento di malattie oftalmiche. L'intesa avrebbe avuto lo scopo di produrre e diffondere notizie in grado di ingenerare preoccupazioni pubbliche sulla sicurezza degli usi oftalmici dell'Avastin e di svalutare le contrarie acquisizioni scientifiche. Tale intesa avrebbe altresì riguardato la procedura di modifica del riassunto delle caratteristiche dell'Avastin in corso presso l'EMA e il successivo invio di una comunicazione formale agli operatori sanitari, provocati dalla Roche.
- 33 Secondo tale decisione, e in particolare secondo il punto 88 della stessa, in ragione del suo uso off-label, ampiamente diffuso in Italia, in oftalmologia l'Avastin è divenuto il principale concorrente di Lucentis. L'AGCM ha constatato, ai punti da 82 a 88 della medesima decisione, che l'intesa ha provocato un calo delle vendite dell'Avastin e ha causato uno spostamento della domanda a favore del Lucentis. Tale circostanza, secondo il punto 229 della decisione dell'AGCM, avrebbe generato costi supplementari per il servizio sanitario nazionale, valutati, per il solo anno 2012, in circa 45 milioni di EUR.
- 34 Dopo che il Tribunale amministrativo regionale per il Lazio (Italia) ha respinto i loro ricorsi presentati avverso detta decisione, la Roche, la Novartis e le rispettive controllate italiane hanno proposto appello dinanzi al Consiglio di Stato (Italia).
- 35 Le ricorrenti nel procedimento principale affermano che, senza l'accordo di licenza tra la Genentech e la Novartis, quest'ultima non avrebbe potuto entrare nel mercato rilevante a breve termine. In tale contesto, le imprese Roche e Novartis non potrebbero essere considerate concorrenti, nemmeno potenziali. Le ricorrenti nel procedimento principale ritengono che le parti dell'accordo di licenza avrebbero potuto legittimamente prevedere per contratto che la Roche si astenesse dal fare concorrenza alla Novartis, licenziataria, nel mercato rilevante. Una tale restrizione, secondo le ricorrenti, sfugge del tutto al divieto di cui all'articolo 101, paragrafo 1, TFUE.
- 36 Il Consiglio di Stato ha deciso di sospendere il procedimento e di sottoporre alla Corte le seguenti questioni pregiudiziali:
- «1) Se la corretta interpretazione dell'articolo 101 TFUE consenta di considerare concorrenti le parti di un accordo di licenza laddove l'impresa licenziataria operi nel mercato rilevante interessato solo in virtù dell'accordo stesso. Se, ed eventualmente entro quali limiti, ricorrendo tale situazione, le eventuali limitazioni della concorrenza del licenziante nei confronti del licenziatario, pur non espressamente previste dall'accordo di licenza, sfuggano all'applicazione dell'articolo 101, paragrafo 1, TFUE o rientrino, comunque, nell'ambito di applicazione dell'eccezione legale di cui all'articolo 101, paragrafo 3, TFUE.
- 2) Se l'articolo 101 TFUE consenta all'Autorità nazionale a tutela della concorrenza di definire il mercato rilevante in maniera autonoma rispetto al contenuto delle [AIC] dei farmaci rilasciate dalle competenti Autorità di regolazione farmaceutica (AIFA ed EMA) o se, al contrario, per i medicinali autorizzati, il mercato giuridicamente rilevante ai sensi dell'articolo 101 TFUE debba ritenersi conformato e configurato in via primaria dall'apposita Autorità di regolazione in modo vincolante anche per l'Autorità nazionale a tutela della concorrenza.
- 3) Se, anche alla luce delle previsioni contenute nella direttiva [2001/83] ed in particolare nell'articolo 5 relativo all'[AIC] dei farmaci, l'articolo 101 TFUE consenta di considerare sostituibili e di includere, quindi, nell'ambito dello stesso mercato rilevante un farmaco

utilizzato off-label ed un farmaco dotato di AIC in relazione alle medesime indicazioni terapeutiche.

- 4) Se, ai sensi dell'articolo 101 TFUE, ai fini della delimitazione del mercato rilevante, assuma rilevanza accertare, oltre alla sostanziale fungibilità dei prodotti farmaceutici dal lato della domanda, se l'offerta degli stessi sul mercato sia o meno avvenuta in conformità al quadro regolamentare avente ad oggetto la commercializzazione dei farmaci.
- 5) Se possa comunque considerarsi restrittiva della concorrenza per oggetto la condotta concertata volta ad enfatizzare la minore sicurezza o la minore efficacia di un farmaco, quando tale minore efficacia o sicurezza, sebbene non suffragata da acquisizioni scientifiche certe, non può, comunque, alla luce dello stadio delle conoscenze scientifiche disponibili all'epoca dei fatti, neanche essere incontrovertibilmente esclusa».

Sulla domanda di riapertura della fase orale del procedimento

- 37 La Roche Italia, con lettera del 14 novembre 2017, ha domandato la riapertura della fase orale.
- 38 A sostegno della propria domanda, essa fa valere che l'attività consistente nell'offrire un nuovo medicinale prodotto a partire dall'Avastin è stata qualificata quale riconfezionamento ai paragrafi 68 e 82 delle conclusioni dell'avvocato generale, mentre tale attività implica un'operazione più complessa. Essa ritiene, inoltre, che la sentenza del 7 febbraio 2013, Slovenská sporiteľňa (C-68/12, EU:C:2013:71), cui l'avvocato generale fa riferimento ai paragrafi 89 e 166 delle conclusioni, non rilevi per la soluzione della presente causa.
- 39 Da consolidata giurisprudenza risulta che la Corte può, d'ufficio o su proposta dell'avvocato generale, o su domanda delle parti, disporre la riapertura della fase orale del procedimento, ai sensi dell'articolo 83 del regolamento di procedura, qualora essa ritenga di non essere sufficientemente informata oppure che la causa debba essere decisa sulla base di un argomento che non sia stato oggetto di discussione tra le parti (sentenza del 15 settembre 2011, Accor, C-310/09, EU:C:2011:581, punto 19 e giurisprudenza ivi citata). Per contro, lo Statuto della Corte di giustizia dell'Unione europea e il regolamento di procedura non prevedono la facoltà per le parti di depositare osservazioni in risposta alle conclusioni presentate dall'avvocato generale (sentenza del 16 dicembre 2010, Stichting Natuur en Milieu e a., C-266/09, EU:C:2010:779, punto 28 nonché giurisprudenza ivi citata).
- 40 Le osservazioni della Roche Italia mirano a rispondere a taluni punti delle conclusioni dell'avvocato generale. Orbene, dalla giurisprudenza citata al punto precedente emerge che la presentazione di siffatte osservazioni non è prevista dai testi che disciplinano il procedimento dinanzi alla Corte.
- 41 Inoltre, la Corte ritiene, sentito l'avvocato generale, di essere sufficientemente edotta per rispondere alle questioni proposte dal giudice del rinvio e che tutti gli argomenti necessari per pronunciarsi siano stati discussi dalle parti.
- 42 Di conseguenza, occorre respingere la domanda diretta alla riapertura della fase orale del procedimento.

Sulla ricevibilità della domanda di pronuncia pregiudiziale

- 43 L'AGCM, l'Associazione Italiana delle Unità Dedicare Autonome Private di Day Surgery e dei Centri di Chirurgia Ambulatoriale (Aiudapds) e la Regione Emilia-Romagna fanno valere che la domanda di pronuncia pregiudiziale è irricevibile, in quanto non contiene un'adeguata descrizione dei fatti del procedimento principale e degli argomenti delle parti.
- 44 A questo proposito occorre ricordare che, nell'ambito della cooperazione tra la Corte e i giudici nazionali istituita dall'articolo 267 TFUE, spetta esclusivamente al giudice nazionale, cui è stata sottoposta la controversia e che deve assumersi la responsabilità dell'emananda decisione giurisdizionale, valutare, alla luce delle particolari circostanze di ciascuna causa, sia la necessità di una pronuncia pregiudiziale per essere in grado di emettere la propria sentenza, sia la rilevanza delle questioni che sottopone alla Corte. Di conseguenza, se le questioni sollevate riguardano

l'interpretazione del diritto dell'Unione, la Corte, in via di principio, è tenuta a statuire (v. sentenza del 6 settembre 2016, Petruhhin, C-182/15, EU:C:2016:630, punto 19 e giurisprudenza citata).

- 45 Ne consegue che le questioni relative all'interpretazione del diritto dell'Unione sollevate dal giudice nazionale nel contesto normativo e fattuale che egli definisce sotto la propria responsabilità, e del quale non spetta alla Corte verificare l'esattezza, godono di una presunzione di rilevanza. Il diniego, da parte della Corte, di statuire su una domanda presentata da un giudice nazionale è possibile solo qualora risulti in maniera manifesta che la richiesta interpretazione del diritto dell'Unione non ha alcun rapporto con la realtà effettiva o l'oggetto del procedimento principale, qualora la questione sia di natura ipotetica oppure quando la Corte non disponga degli elementi di fatto e di diritto necessari per fornire una soluzione utile alle questioni che le sono sottoposte (sentenza del 26 luglio 2017, Persidera, C-112/16, EU:C:2017:597, punto 24 e giurisprudenza citata).
- 46 Orbene, nella presente causa, la domanda di pronuncia pregiudiziale contiene una descrizione degli elementi di diritto e di fatto della controversia principale sufficiente per consentire alla Corte di fornire una risposta utile alle questioni sollevate. Tali questioni, che vertono sull'interpretazione dell'articolo 101 TFUE, si inseriscono nell'ambito di una controversia avente ad oggetto la validità di una decisione in cui l'AGCM ha applicato tale articolo. Esse presentano quindi un rapporto diretto con l'oggetto del procedimento principale e non sono di natura ipotetica. Del resto, l'AGCM, l'Aiudapds, la Regione Emilia-Romagna e tutti i soggetti che hanno preso parte al procedimento sono stati in grado di presentare osservazioni sulle questioni poste dal giudice del rinvio.
- 47 Dalle precedenti considerazioni deriva che le questioni pregiudiziali sono ricevibili.

Sulle questioni pregiudiziali

Sulle questioni seconda, terza e quarta

- 48 Con le sue questioni seconda, terza e quarta, che occorre esaminare congiuntamente, il giudice del rinvio chiede, in sostanza, se l'articolo 101 TFUE debba essere interpretato nel senso che, ai fini dell'applicazione di tale articolo, un'autorità nazionale garante della concorrenza può includere nel mercato rilevante, oltre ai medicinali autorizzati per il trattamento delle patologie di cui trattasi, un altro medicinale la cui AIC non copra detto trattamento, ma che è utilizzato a tal fine. In caso affermativo, il giudice del rinvio chiede, inoltre, se detta autorità debba tenere conto della conformità di tale uso off-label alla normativa farmaceutica dell'Unione.
- 49 Al fine di rispondere a tali questioni, occorre ricordare che la definizione del mercato rilevante, nell'ambito dell'applicazione dell'articolo 101, paragrafo 1, TFUE, è intesa unicamente a determinare se l'accordo in questione possa incidere sul commercio tra gli Stati membri e abbia per oggetto o per effetto di impedire, restringere o falsare il gioco della concorrenza nel mercato interno (sentenza dell'11 luglio 2013, Gosselin Group/Commissione, C-429/11 P, non pubblicata, EU:C:2013:463, punto 75 e giurisprudenza ivi citata).
- 50 Il mercato dei prodotti da prendere in considerazione comprende tutti i prodotti e/o servizi che sono considerati intercambiabili o sostituibili dal consumatore, in ragione delle loro caratteristiche, dei loro prezzi e dell'uso al quale sono destinati (v. sentenza del 28 febbraio 2013, Ordem dos Técnicos Oficiais de Contas, C-1/12, EU:C:2013:127, punto 77).
- 51 La nozione di mercato rilevante implica che vi possa essere concorrenza effettiva tra i prodotti o servizi che ne fanno parte, il che presuppone un sufficiente grado di intercambiabilità per lo stesso uso tra tutti i prodotti o servizi che fanno parte dello stesso mercato (sentenza del 13 febbraio 1979, Hoffmann-La Roche/Commissione, 85/76, EU:C:1979:36, punto 28). L'intercambiabilità o la sostituibilità non si valuta unicamente in relazione alle caratteristiche oggettive dei prodotti e dei servizi di cui trattasi. Si devono prendere in considerazione anche le condizioni della concorrenza, nonché la struttura della domanda e dell'offerta nel mercato (v., in relazione all'articolo 102 TFUE, sentenza del 9 novembre 1983, Nederlandsche Banden-Industrie-Michelin/Commissione, 322/81, EU:C:1983:313, punto 37).
- 52 A tale riguardo, si deve sottolineare che il fatto che taluni prodotti farmaceutici siano fabbricati o venduti in modo illecito impedisce, in linea di principio, di considerarli come sostituibili o intercambiabili, sia dal lato dell'offerta, a causa dei rischi giuridici, economici, tecnici o di lesione alla

reputazione a cui espongono i produttori e i distributori di tali prodotti, che dal lato della domanda, tenuto conto, in particolare, dei rischi per la salute pubblica che essi generano presso gli operatori sanitari e i pazienti.

- 53 Infatti, risulta dall'articolo 6 della direttiva 2001/83 che nessun medicinale può essere immesso in commercio in uno Stato membro senza AIC rilasciata dalle autorità competenti di detto Stato membro a norma della citata direttiva oppure senza un'autorizzazione rilasciata a norma del regolamento n. 726/2004.
- 54 Tuttavia, nel caso di specie, è pacifico che, durante il periodo dell'asserita violazione, l'Avastin era coperto da un'AIC regolarmente rilasciata dalla Commissione, sulla base di detto regolamento, per il trattamento di patologie tumorali.
- 55 Il procedimento principale concerne l'uso dell'Avastin per il trattamento di patologie oftalmiche che non erano coperte dalla citata AIC. Il giudice del rinvio si chiede quindi, in sostanza, se l'AGCM potesse includere nel mercato rilevante tale uso off-label dell'Avastin, per il caso in cui detto uso non rispetti le condizioni stabilite dalla normativa dell'Unione relativa ai prodotti farmaceutici. La Roche, infatti, fa valere al riguardo che una parte consistente, se non la maggior parte, dell'Avastin destinato ad un uso off-label in Italia è stata riconfezionata su base seriale, senza autorizzazione per la fabbricazione, e venduta ai fornitori di assistenza sanitaria anticipatamente rispetto alla presentazione di prescrizioni mediche individuali.
- 56 A tale proposito, occorre sottolineare che la direttiva 2001/83 non vieta l'uso di medicinali per indicazioni terapeutiche non coperte dalla relativa AIC. L'articolo 5, paragrafo 1, della direttiva 2001/83 prevede infatti che uno Stato membro, al fine di rispondere ad esigenze speciali, possa escludere dal campo di applicazione della direttiva medesima i medicinali forniti per rispondere ad un'ordinazione leale e non sollecitata, elaborati conformemente alle prescrizioni di un operatore sanitario autorizzato e destinati a determinati pazienti, sotto la responsabilità personale e diretta di quest'ultimo.
- 57 La Corte ha considerato, a tal riguardo, che dal complesso dei requisiti indicati nella citata disposizione, letti alla luce degli obiettivi essenziali della direttiva in esame e, segnatamente, di quello relativo alla tutela della salute pubblica, risulta che la deroga prevista dalla disposizione di cui trattasi può riguardare unicamente situazioni in cui il medico ritenga che lo stato di salute di propri specifici pazienti richieda la somministrazione di un medicinale di cui non esiste l'equivalente autorizzato sul mercato nazionale o che non risulti disponibile sul mercato medesimo (sentenze del 29 marzo 2012, Commissione/Polonia, C-185/10, EU:C:2012:181, punto 36, nonché del 16 luglio 2015, Abcur, C-544/13 e C-545/13, EU:C:2015:481, punto 56).
- 58 Peraltro, la normativa dell'Unione in materia farmaceutica disciplina le condizioni alle quali un medicinale come l'Avastin può essere riconfezionato per consentirne l'iniezione intravitreale. In tal senso, conformemente all'articolo 40 della direttiva 2001/83, la produzione di un medicinale è soggetta a un regime di autorizzazione, salvo che per le operazioni di riconfezionamento eseguite per la fornitura al dettaglio da parte di operatori sanitari (sentenza del 28 giugno 2012, Caronna, C-7/11, EU:C:2012:396, punto 35). Il riconfezionamento dell'Avastin ai fini del suo utilizzo in oftalmologia richiede quindi, in linea di principio, un'autorizzazione, salvo il caso in cui tale operazione sia eseguita soltanto per la fornitura al dettaglio, da parte di farmacisti in farmacia, o da altre persone legalmente autorizzate negli Stati membri (sentenza dell'11 aprile 2013, Novartis Pharma, C-535/11, EU:C:2013:226, punto 52).
- 59 Da tali elementi discende che la normativa dell'Unione in materia di prodotti farmaceutici non vieta né la prescrizione di un medicinale off-label né il suo riconfezionamento ai fini di tale uso, ma subordina dette operazioni al rispetto di condizioni stabilite da tale normativa.
- 60 Peraltro, come sottolineato dall'avvocato generale al paragrafo 88 delle sue conclusioni, non spetta alle autorità nazionali garanti della concorrenza la verifica della conformità al diritto dell'Unione delle condizioni alle quali un medicinale quale l'Avastin è, dal lato della domanda, prescritto dai medici e, dal lato dell'offerta, riconfezionato per l'uso off-label. Una simile verifica può infatti essere effettuata in maniera esaustiva soltanto dalle autorità preposte al controllo del rispetto della normativa farmaceutica o dai giudici nazionali.

- 61 Pertanto, al fine di valutare in che limiti un prodotto farmaceutico la cui AIC non copre il trattamento di talune patologie sia sostituibile o intercambiabile con un altro, autorizzato da parte sua ai fini del trattamento di tali patologie, e se tali prodotti rientrano pertanto nell'ambito dello stesso mercato rilevante nel senso richiamato ai punti 50 e 51 della presente sentenza, l'autorità nazionale garante della concorrenza deve, sempreché le autorità o i giudici competenti a tal fine abbiano condotto un esame della conformità del prodotto in questione alle disposizioni vigenti che ne disciplinano la fabbricazione o la commercializzazione, tener conto del risultato di tale esame, valutandone i possibili effetti sulla struttura della domanda e dell'offerta.
- 62 Tuttavia, per quanto riguarda il procedimento principale, nessun elemento del fascicolo suggerisce che, al momento dell'applicazione dell'articolo 101 TFUE da parte dell'AGCM, l'eventuale illiceità delle condizioni di riconfezionamento e di prescrizione dell'Avastin destinato all'uso off-label, allegata dalla Roche, fosse stata accertata dalle autorità preposte al controllo del rispetto della normativa farmaceutica o dai giudici nazionali,
- 63 Al contrario, fatte salve le verifiche che spetta al giudice del rinvio se del caso effettuare, risulta, in particolare, dai punti 70 e 208 della decisione dell'AGCM che l'EMA e la Commissione, al momento dell'adozione di tale decisione, non avevano accolto la richiesta della Roche volta ad includere nell'elenco degli «effetti indesiderati», che figura nel riassunto delle caratteristiche dell'Avastin, taluni effetti collaterali negativi legati all'uso intravitreale di tale medicinale, e hanno ritenuto che tali effetti giustificassero solo una menzione fra le «avvertenze speciali e precauzioni d'impiego».
- 64 In tali circostanze, lo stato di incertezza in merito alla liceità delle condizioni di riconfezionamento e di prescrizione dell'Avastin per il trattamento di patologie oftalmiche non ostava a che l'AGCM, ai fini dell'applicazione dell'articolo 101, paragrafo 1, TFUE, concludesse che tale prodotto rientrava nello stesso mercato di un altro medicinale la cui AIC copre specificamente tali indicazioni terapeutiche.
- 65 Si deve inoltre sottolineare a tale riguardo che, tenuto conto delle peculiarità della concorrenza nel settore farmaceutico, il mercato rilevante ai fini dell'applicazione dell'articolo 101, paragrafo 1, TFUE in linea di principio è tale da includere i medicinali utilizzabili per le stesse indicazioni terapeutiche, poiché i medici prescriventi sono mossi principalmente da considerazioni di opportunità terapeutica e di efficacia dei medicinali.
- 66 Orbene, è pacifico tra le parti del procedimento principale che, durante il periodo della violazione oggetto della decisione dell'AGCM, l'Avastin era stato spesso prescritto per il trattamento di malattie oftalmiche, nonostante il fatto che la rispettiva AIC non coprisse tali indicazioni. Tale circostanza denota pertanto l'esistenza di un rapporto concreto di sostituibilità tra il medicinale in questione e quelli autorizzati per dette patologie oftalmiche, tra i quali figura il Lucentis. E ciò tanto più ove si consideri che, essendo l'Avastin soggetto a prescrizione, la domanda di tale medicinale per il trattamento di malattie oftalmiche non coperte dalla relativa AIC poteva essere valutata in maniera precisa.
- 67 Tenuto conto di tali elementi, occorre rispondere alle questioni seconda, terza e quarta dichiarando che l'articolo 101 TFUE dev'essere interpretato nel senso che, ai fini dell'applicazione di tale articolo, un'autorità nazionale garante della concorrenza può includere nel mercato rilevante, oltre ai medicinali autorizzati per il trattamento delle patologie di cui trattasi, un altro medicinale la cui AIC non copra detto trattamento, ma che è utilizzato a tal fine e presenta quindi un rapporto concreto di sostituibilità con i primi. Per determinare se sussista un siffatto rapporto di sostituibilità, tale autorità deve – sempreché le autorità o i giudici competenti a tal fine abbiano condotto un esame della conformità del prodotto in questione alle disposizioni vigenti che ne disciplinano la fabbricazione o la commercializzazione – tener conto del risultato di detto esame, valutandone i possibili effetti sulla struttura della domanda e dell'offerta.

Sulla prima parte della prima questione

- 68 Con la prima parte della prima questione, il giudice del rinvio chiede, in sostanza, se l'articolo 101, paragrafo 1, TFUE debba essere interpretato nel senso che le eventuali limitazioni della concorrenza convenute tra le parti di un accordo di licenza sfuggono all'applicazione del paragrafo 1 di tale articolo, anche se non previste da detto accordo, per il motivo che sarebbero accessorie a quest'ultimo.

- 69 A tal proposito, dalla giurisprudenza della Corte risulta che, se un'operazione o una determinata attività non ricade nell'ambito di applicazione del principio di divieto sancito dall'articolo 101, paragrafo 1, TFUE, per la sua neutralità o per il suo effetto positivo sul piano della concorrenza, neppure una restrizione dell'autonomia commerciale di uno o più partecipanti a tale operazione o a tale attività ricade nel citato principio di divieto qualora detta restrizione sia obiettivamente necessaria per l'attuazione di tale operazione o attività e proporzionata agli obiettivi dell'una o dell'altra (sentenza dell'11 settembre 2014, MasterCard e a./Commissione, C-382/12 P, EU:C:2014:2201, punto 89 e giurisprudenza ivi citata).
- 70 Infatti, qualora non sia possibile dissociare una siffatta restrizione dall'operazione o dall'attività principale senza comprometterne l'esistenza e gli obiettivi, occorre esaminare la compatibilità con l'articolo 101 TFUE di tale restrizione congiuntamente con la compatibilità dell'operazione o dell'attività principale cui essa è accessoria, e ciò sebbene, considerata isolatamente, tale restrizione possa rientrare, a prima vista, nel principio di divieto di cui all'articolo 101, paragrafo 1, TFUE (sentenza dell'11 settembre 2014, MasterCard e a./Commissione, C-382/12 P, EU:C:2014:2201, punto 90).
- 71 Quando si tratta di accertare se una restrizione possa sottrarsi al divieto sancito dall'articolo 101, paragrafo 1, TFUE sulla base del rilievo che è accessoria ad un'operazione principale priva di tale carattere anticoncorrenziale, occorre appurare se la realizzazione di tale operazione risulterebbe impossibile in mancanza della restrizione in questione. La circostanza che la citata operazione sia semplicemente resa più difficilmente realizzabile, o meno redditizia, in assenza della restrizione in oggetto non può essere considerata di natura tale da conferire a detta restrizione il carattere obiettivamente necessario richiesto per poter essere qualificata come accessoria. Un'interpretazione del genere, infatti, equivarrebbe a estendere la nozione in parola a restrizioni che non sono strettamente indispensabili per la realizzazione dell'operazione principale. Siffatto risultato pregiudicherebbe l'effetto utile del divieto sancito dall'articolo 101, paragrafo 1, TFUE (sentenza dell'11 settembre 2014, MasterCard e a./Commissione, C-382/12 P, EU:C:2014:2201, punto 91).
- 72 Nel caso di specie, si deve rilevare che il comportamento descritto nella decisione dell'AGCM, che consiste nella divulgazione di informazioni asseritamente ingannevoli sugli effetti collaterali negativi dell'Avastin in caso di somministrazione di tale medicinale per il trattamento di patologie oftalmiche, ha inteso limitare non l'autonomia commerciale delle parti dell'accordo di licenza relativo al Lucentis, ma i comportamenti di terzi, in particolare degli operatori sanitari, per far sì che gli usi dell'Avastin per questo tipo di trattamento cessassero di incidere sugli usi del Lucentis ai medesimi fini.
- 73 Peraltro, se è certo vero che il fascicolo presentato alla Corte non contiene alcun elemento tale da mettere in dubbio il carattere favorevole o per lo meno neutro per la concorrenza dell'accordo di licenza tra la Genentech e la Novartis, non si può ritenere, per contro, che un comportamento come quello descritto al punto precedente sia stato obiettivamente necessario per l'attuazione di tale accordo. Infatti, tale comportamento non ha costituito oggetto dell'accordo né è stato convenuto in occasione della conclusione di quest'ultimo, ma piuttosto diversi anni dopo tale conclusione, e ciò al fine di frapporre ostacoli alla sostituibilità creatasi – segnatamente attraverso pratiche di prescrizione da parte dei medici – tra gli impieghi dell'Avastin e quelli del Lucentis per il trattamento di patologie oftalmiche.
- 74 Il fatto che il comportamento sanzionato nella decisione dell'AGCM fosse volto a ridurre gli usi dell'Avastin e ad incrementare gli usi del Lucentis in modo da rendere più redditizio lo sfruttamento da parte della Novartis dei diritti sulla tecnologia che le era stata concessa dalla Genentech sul Lucentis non può, alla luce della giurisprudenza ricordata al punto 71 della presente sentenza, portare a ritenere che tale comportamento fosse oggettivamente necessario all'attuazione dell'accordo di licenza in questione.
- 75 Alla luce delle considerazioni che precedono, si deve rispondere alla prima parte della prima questione dichiarando che l'articolo 101, paragrafo 1, TFUE dev'essere interpretato nel senso che un'intesa convenuta tra le parti di un accordo di licenza relativo allo sfruttamento di un medicinale la quale, al fine di ridurre la pressione concorrenziale sull'uso di tale medicinale per il trattamento di determinate patologie, mira a limitare le condotte di terzi consistenti nel promuovere l'uso di un altro medicinale per il trattamento delle medesime patologie, non sfugge all'applicazione di tale disposizione per il motivo che tale intesa sarebbe accessoria a detto accordo.

Sulla quinta questione

- 76 Risulta dalle spiegazioni fornite dal giudice del rinvio, nonché dalle osservazioni presentate alla Corte, che la violazione dell'articolo 101 TFUE addebitata alle imprese di cui al procedimento principale riguarda soltanto la diffusione di informazioni relative agli effetti collaterali negativi dell'utilizzo off-label dell'Avastin.
- 77 Sebbene la quinta questione faccia riferimento anche a informazioni relative all'efficacia di un medicinale, si deve ritenere che con tale questione il giudice del rinvio chieda, in sostanza, se l'articolo 101, paragrafo 1, TFUE debba essere interpretato nel senso che costituisce una restrizione della concorrenza «per oggetto», ai sensi di tale disposizione, l'intesa tra due imprese che commercializzano due medicinali concorrenti, avente ad oggetto – in un contesto segnato dall'incertezza delle conoscenze scientifiche in materia – la diffusione di informazioni sugli effetti collaterali negativi dell'uso di uno di tali medicinali per indicazioni non coperte dall'AIC di quest'ultimo, al fine di ridurre la pressione concorrenziale derivante da tale uso su un altro medicinale coperto da un'AIC per dette indicazioni.
- 78 Occorre rammentare, a tale riguardo, che la nozione di restrizione della concorrenza «per oggetto» dev'essere interpretata restrittivamente e può essere applicata solo a talune forme di coordinamento tra imprese che rivelano un grado di dannosità per la concorrenza sufficiente perché si possa ritenere che l'esame dei loro effetti non sia necessario. Infatti, talune forme di coordinamento tra imprese possono essere considerate, per loro stessa natura, dannose per il buon funzionamento del normale gioco della concorrenza (sentenze del 20 novembre 2008, Beef Industry Development Society e Barry Brothers, C-209/07, EU:C:2008:643, punto 17, nonché del 27 aprile 2017, FSL e a./Commissione, C-469/15 P, EU:C:2017:308, punto 103).
- 79 Per determinare se un'intesa possa essere qualificata come restrizione della concorrenza per oggetto, occorre far riferimento, segnatamente, al tenore delle sue disposizioni, agli obiettivi dalla stessa perseguiti nonché al contesto economico e giuridico in cui si colloca (v., in tal senso, sentenze dell'8 novembre 1983, IAZ International Belgium e a./Commissione, da 96/82 a 102/82, 104/82, 105/82, 108/82 e 110/82, EU:C:1983:310, punto 25, nonché dell'11 settembre 2014, CB/Commissione, C-67/13 P, EU:C:2014:2204, punto 53).
- 80 Nell'ambito della valutazione di tale contesto, occorre prendere in considerazione la natura dei beni o dei servizi coinvolti nonché le condizioni reali del funzionamento e della struttura del mercato o dei mercati in questione (sentenza del 23 novembre 2006, Asnef-Equifax e Administración del Estado, C-238/05, EU:C:2006:734, punto 49 e giurisprudenza ivi citata). Allorché si tratti di sapere se vi sia un'intesa nel settore dei prodotti farmaceutici, si deve pertanto prendere in considerazione l'incidenza della normativa dell'Unione relativa a tali prodotti (v., per analogia, sentenza del 16 settembre 2008, Sot. Lélos kai Sia e a., da C-468/06 a C-478/06, EU:C:2008:504, punto 58).
- 81 Tale normativa assoggetta un medicinale quale l'Avastin ad un sistema di farmacovigilanza sottoposto al controllo dell'EMA, in coordinamento con le agenzie nazionali competenti in materia farmaceutica. Ai sensi dell'articolo 101, paragrafo 1, secondo comma, della direttiva 2001/83 modificata, «[tale sistema] va utilizzato per raccogliere informazioni sui rischi dei medicinali in relazione alla salute dei pazienti o alla salute pubblica. Le informazioni si riferiscono in particolare agli effetti collaterali negativi negli esseri umani, derivanti dall'utilizzo del medicinale conformemente alle indicazioni contenute nell'[AIC] e dall'uso al di fuori delle indicazioni in questione, e agli effetti collaterali negativi associati all'esposizione per motivi professionali».
- 82 Per quanto riguarda i medicinali autorizzati secondo la procedura centralizzata, l'articolo 16, paragrafo 2, del regolamento n. 726/2004 impone al titolare dell'AIC l'obbligo di informare immediatamente l'EMA, la Commissione e gli Stati membri circa ogni nuovo dato che possa implicare variazioni delle informazioni necessarie per il rilascio dell'AIC, comprese quelle contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.
- 83 Tali obblighi sono stati rafforzati a decorrere dal 2 luglio 2012, data a partire dalla quale si applica la modifica apportata dal regolamento n. 1235/2010 all'articolo 16, paragrafo 2, del regolamento n. 726/2004. L'articolo 16, paragrafo 2, del regolamento n. 726/2004 modificato prevede infatti che il titolare dell'AIC «comunica immediatamente all'[EMA] e alla Commissione (...) qualsiasi altro nuovo dato che possa influenzare la valutazione dei benefici e dei rischi del medicinale interessato», ove le informazioni di cui trattasi comprendono «i risultati positivi e negativi degli studi clinici o di altri studi per tutte le indicazioni e per tutti i gruppi di pazienti, presenti o non presenti nell'[AIC], nonché i dati relativi a usi del medicinale non conformi alle indicazioni contenute nell'[AIC]».

- 84 Inoltre, a norma dell'articolo 17 del regolamento n. 726/2004, il titolare dell'AIC è responsabile dell'esattezza dei documenti e dei dati che ha fornito.
- 85 Peraltro, le condizioni di trasmissione di informazioni relative ai medicinali destinate agli operatori della salute e al pubblico sono disciplinate, in particolare, dall'articolo 106 bis della direttiva 2001/83 modificata, che si applica al titolare di un'AIC rilasciata in base alla procedura centralizzata ai sensi dell'articolo 22 del regolamento n. 726/2004 modificato. Il citato articolo 106 bis dispone che il titolare dell'AIC garantisca «che tali informazioni siano presentate al pubblico in modo obiettivo e non fuorviante». L'articolo 24, paragrafo 5, del regolamento n. 726/2004, anch'esso applicabile ai fatti di cui al procedimento principale, è abrogato a decorrere dal 2 luglio 2012 dal regolamento n. 1235/2010, era formulato in termini analoghi a quelli del citato articolo 106 bis.
- 86 Al fine di garantire l'efficacia dell'attuazione della normativa in materia farmaceutica, questa è, del resto, accompagnata da un regime sanzionatorio. Per quanto riguarda la procedura centralizzata, il regolamento n. 726/2004 dispone, all'articolo 84, che gli Stati membri determinano il regime delle sanzioni applicabili, le quali devono essere «efficaci, proporzionate e dissuasive». Tale articolo prevede altresì la possibilità, per la Commissione, di imporre sanzioni in caso di mancato rispetto da parte del titolare dell'AIC delle condizioni previste da quest'ultima.
- 87 La procedura e le sanzioni pecuniarie sono state successivamente precisate dal regolamento n. 658/2007, il quale prevede, all'articolo 16, paragrafo 1, che la Commissione può imporre sanzioni sotto forma di ammende fino al 5% del fatturato annuo del titolare dell'AIC all'interno dell'Unione. Tra le violazioni di cui all'articolo 1, punto 1, di tale regolamento, che la Commissione può sanzionare nei casi in cui la violazione in questione possa avere importanti implicazioni per la salute pubblica nell'Unione o laddove abbia una dimensione europea per il fatto di avvenire o di manifestare i suoi effetti in più di uno Stato membro o laddove siano toccati gli interessi dell'Unione, figura la violazione dell'obbligo di garantire la completezza e accuratezza delle informazioni e dei documenti contenuti in una domanda di AIC presentata in forza del regolamento n. 726/2004 o di tutti gli altri documenti o dati forniti all'EMA in risposta agli obblighi previsti da tale regolamento.
- 88 Inoltre, ai sensi dell'articolo 28, paragrafo 4, del regolamento n. 726/2004 modificato, l'EMA e la Commissione dispongono di una competenza esclusiva a esaminare le richieste di modifica di un'AIC relative alla modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto a causa di nuovi elementi di farmacovigilanza e, se del caso, ad adottare una decisione che varia, sospende o revoca l'AIC interessata.
- 89 Per quanto riguarda i fatti di cui al procedimento principale, la cui verifica spetta unicamente al giudice del rinvio, come risulta dai punti 177, 189, da 193 a 202, e 209 della decisione dell'AGCM, detta autorità ha considerato che le imprese interessate, avendo adottato una strategia comune volta a contrastare la pressione concorrenziale esercitata sulle vendite del Lucentis dall'uso dell'Avastin per la cura di patologie oftalmiche non oggetto dell'AIC di quest'ultimo, hanno commesso una violazione dell'articolo 101 TFUE. Secondo tale decisione, l'intesa tra la Roche e la Novartis avrebbe avuto l'obiettivo di creare una differenziazione artificiosa tra i due medicinali manipolando la percezione dei rischi legati all'uso dell'Avastin per la cura di simili patologie mediante la produzione e la diffusione di informazioni, basate su una lettura «allarmistica» dei dati disponibili, tali da generare preoccupazione nell'opinione pubblica in merito alla sicurezza di determinati usi dell'Avastin e da condizionare le scelte terapeutiche dei medici, svalutando le contrarie acquisizioni scientifiche.
- 90 Secondo il punto 177 della decisione dell'AGCM, l'intesa avrebbe inoltre avuto lo scopo di comunicare all'EMA informazioni tali da amplificare la percezione dei rischi connessi a detto utilizzo al fine di ottenere una modifica del riassunto delle caratteristiche dell'Avastin e l'autorizzazione ad inviare agli operatori sanitari una comunicazione per richiamare la loro attenzione su tali effetti collaterali negativi. Secondo i punti 208, 209 e 215 della decisione dell'AGCM, l'amplificazione artificiosa dei rischi legati all'uso off-label dell'Avastin sarebbe confermata, tra l'altro, dalla circostanza, menzionata al punto 63 della presente sentenza, che l'EMA e la Commissione non hanno accolto la richiesta della Roche di includere nell'elenco degli «effetti indesiderati», che figura nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, talune conseguenze collaterali negative derivanti dall'uso intravitale dell'Avastin e hanno ritenuto che tali conseguenze giustificassero solamente una menzione fra le «avvertenze speciali e precauzioni d'impiego».
- 91 A questo proposito, occorre in primo luogo rilevare, ancor prima di esaminare la rilevanza del carattere ingannevole delle informazioni trasmesse all'EMA e al pubblico ai fini della constatazione di una restrizione della concorrenza per oggetto, ai sensi dell'articolo 101, paragrafo 1, TFUE, che gli

obblighi di farmacovigilanza che possono comportare misure quali la diffusione presso gli operatori sanitari e il pubblico di informazioni sui rischi legati all'uso off-label di un medicinale, nonché l'avvio di un procedimento presso l'EMA al fine di includere tali informazioni nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, incombono, come risulta dalle disposizioni menzionate ai punti da 82 a 87 della presente sentenza, al solo titolare dell'AIC del medicinale in questione e non ad un'altra impresa che commercializza un medicinale concorrente, coperto da un'AIC distinta. Pertanto, la circostanza che due imprese che commercializzano prodotti farmaceutici concorrenti si concertino ai fini della diffusione di informazioni specificamente riferite al prodotto commercializzato da una sola di esse può costituire un indizio del fatto che siffatta diffusione persegue obiettivi estranei alla farmacovigilanza.

- 92 Per quanto riguarda, in secondo luogo, il carattere ingannevole delle informazioni in questione, si deve considerare che le informazioni la cui comunicazione all'EMA e al pubblico è stata oggetto, secondo la decisione dell'AGCM, di un'intesa tra la Roche e la Novartis dovrebbero, qualora non rispondenti ai criteri di completezza e di precisione di cui all'articolo 1, punto 1, del regolamento n. 658/2007, essere considerate ingannevoli se – circostanza che spetta al giudice del rinvio verificare – dette informazioni miravano, da un lato, a indurre l'EMA e la Commissione in errore e ad ottenere l'aggiunta della menzione di effetti collaterali negativi nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, per consentire al titolare dell'AIC di avviare una campagna di sensibilizzazione dei professionisti della sanità, dei pazienti e delle altre persone interessate, al fine di amplificare artificiosamente tale percezione e, dall'altro, ad enfatizzare, in un contesto di incertezza scientifica, la percezione da parte del pubblico dei rischi connessi all'uso off-label dell'Avastin, tenuto conto, in particolare, del fatto che l'EMA e la Commissione non hanno modificato il riassunto delle caratteristiche di tale medicinale in termini di «effetti indesiderati», ma si sono limitate a formulare «avvertenze speciali e precauzioni d'impiego».
- 93 Orbene, in una siffatta ipotesi, tenuto conto delle caratteristiche del mercato del medicinale, è prevedibile che la divulgazione di simili informazioni spinga i medici a rinunciare a prescrivere tale medicinale, determinando così l'auspicato calo della domanda per questo tipo di impiego. La trasmissione di informazioni ingannevoli all'EMA, agli operatori sanitari e al pubblico costituisce peraltro, come risulta dai punti da 84 a 87 della presente sentenza, una violazione della normativa farmaceutica dell'Unione passibile di sanzioni.
- 94 In tali circostanze, si deve ritenere che un'intesa che persegue gli obiettivi descritti al punto 92 della presente sentenza presenti un grado di dannosità per la concorrenza sufficiente a rendere superfluo l'esame dei suoi effetti.
- 95 Alla luce di quanto precede, occorre rispondere alla quinta questione dichiarando che l'articolo 101, paragrafo 1, TFUE dev'essere interpretato nel senso che costituisce una restrizione della concorrenza «per oggetto», ai sensi di tale disposizione, l'intesa tra due imprese che commercializzano due medicinali concorrenti, avente ad oggetto – in un contesto segnato dall'incertezza delle conoscenze scientifiche in materia – la diffusione presso l'EMA, gli operatori sanitari e il pubblico, di informazioni ingannevoli sugli effetti collaterali negativi dell'uso di uno di tali medicinali per il trattamento di patologie non coperte dall'AIC di quest'ultimo, al fine di ridurre la pressione concorrenziale derivante da tale uso sull'uso dell'altro medicinale.

Sulla seconda parte della prima questione

- 96 Con la seconda parte della prima questione, il giudice del rinvio chiede altresì se l'articolo 101 TFUE debba essere interpretato nel senso che un'intesa quale quella descritta al punto precedente possa giovare dell'esenzione prevista al paragrafo 3 di tale articolo.
- 97 L'applicabilità dell'esenzione di cui all'articolo 101, paragrafo 3, TFUE è subordinata alle quattro condizioni cumulative indicate in tale norma. Dette condizioni consistono nel fatto, in primo luogo, che l'intesa di cui trattasi contribuisca a migliorare la produzione o la distribuzione dei prodotti o servizi in esame, oppure a promuovere il progresso tecnico o economico; in secondo luogo, che una congrua parte dell'utile che ne deriva sia riservata agli utilizzatori; in terzo luogo, che essa non imponga alle imprese partecipanti restrizioni non indispensabili; in quarto luogo, infine, che essa non dia a tali imprese la possibilità di eliminare la concorrenza per una parte sostanziale dei prodotti o servizi in questione.

- 98 Orbene, nel caso di specie, è sufficiente rilevare che la diffusione di informazioni ingannevoli su un medicinale non può essere considerata «indispensabile», ai sensi della terza condizione richiesta, per beneficiare di un'esenzione ai sensi dell'articolo 101, paragrafo 3, TFUE.
- 99 Facendo riferimento a più riprese alla nozione di accordo di licenza e all'esistenza di un rapporto di concorrenza tra le parti di tale accordo, il giudice del rinvio sembra aver voluto fare riferimento, con la prima questione, alle condizioni richieste dal regolamento (CE) n. 772/2004 della Commissione, del 27 aprile 2004, relativo all'applicazione dell'articolo 81, paragrafo 3, del Trattato a categorie di accordi di trasferimento di tecnologia (GU 2004, L 123, pag. 11).
- 100 Occorre tuttavia sottolineare che, tenuto conto di quanto è stato esposto ai punti 97 e 98 della presente sentenza, un'intesa come quella di cui al procedimento principale non può, in ogni caso, giovare, a norma dell'articolo 101, paragrafo 3, TFUE, dell'esenzione prevista dall'articolo 2 di tale regolamento.
- 101 Si deve pertanto rispondere alla seconda parte della prima questione dichiarando che l'articolo 101 TFUE dev'essere interpretato nel senso che un'intesa, quale quella descritta al punto 95 della presente sentenza, non può giovare dell'esenzione prevista al paragrafo 3 di tale articolo.

Sulle spese

- 102 Nei confronti delle parti nel procedimento principale la presente causa costituisce un incidente sollevato dinanzi al giudice nazionale, cui spetta quindi statuire sulle spese. Le spese sostenute da altri soggetti per presentare osservazioni alla Corte non possono dar luogo a rifusione.

Per questi motivi, la Corte (Grande Sezione) dichiara:

- 1) **L'articolo 101 TFUE dev'essere interpretato nel senso che, ai fini dell'applicazione di tale articolo, un'autorità nazionale garante della concorrenza può includere nel mercato rilevante, oltre ai medicinali autorizzati per il trattamento delle patologie di cui trattasi, un altro medicinale la cui autorizzazione all'immissione in commercio non copra detto trattamento, ma che è utilizzato a tal fine e presenta quindi un rapporto concreto di sostituibilità con i primi. Per determinare se sussista un siffatto rapporto di sostituibilità, tale autorità deve – sempreché le autorità o i giudici competenti a tal fine abbiano condotto un esame della conformità del prodotto in questione alle disposizioni vigenti che ne disciplinano la fabbricazione o la commercializzazione – tener conto del risultato di detto esame, valutandone i possibili effetti sulla struttura della domanda e dell'offerta.**
- 2) **L'articolo 101, paragrafo 1, TFUE dev'essere interpretato nel senso che un'intesa convenuta tra le parti di un accordo di licenza relativo allo sfruttamento di un medicinale la quale, al fine di ridurre la pressione concorrenziale sull'uso di tale medicinale per il trattamento di determinate patologie, miri a limitare le condotte di terzi consistenti nel promuovere l'uso di un altro medicinale per il trattamento delle medesime patologie, non sfugge all'applicazione di tale disposizione per il motivo che tale intesa sarebbe accessoria a detto accordo.**
- 3) **L'articolo 101, paragrafo 1, TFUE dev'essere interpretato nel senso che costituisce una restrizione della concorrenza «per oggetto», ai sensi di tale disposizione, l'intesa tra due imprese che commercializzano due medicinali concorrenti, avente ad oggetto – in un contesto segnato dall'incertezza delle conoscenze scientifiche – la diffusione presso l'Agenzia europea per i medicinali, gli operatori sanitari e il pubblico, di informazioni ingannevoli sugli effetti collaterali negativi dell'uso di uno di tali medicinali per il trattamento di patologie non coperte dall'autorizzazione all'immissione in commercio di quest'ultimo, al fine di ridurre la pressione concorrenziale derivante da tale uso sull'uso dell'altro medicinale.**
- 4) **L'articolo 101 TFUE dev'essere interpretato nel senso che una siffatta intesa non può giovare dell'esenzione prevista al paragrafo 3 di tale articolo.**

