

**N. 07157/2025REG.PROV.COLL.
N. 08680/2023 REG.RIC.**



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

IN NOME DEL POPOLO ITALIANO

Il Consiglio di Stato

in sede giurisdizionale (Sezione Terza)

ha pronunciato la presente

SENTENZA

sul ricorso numero di registro generale 8680 del 2023, proposto da Alfasigma s.p.a., in persona del legale rappresentante *pro tempore*, rappresentata e difesa dagli avvocati Mauro Putignano, Annalisa Scalia, Sonia Selletti, con domicilio digitale come da PEC da Registri di Giustizia;

contro

Azienda Unità Sanitaria Locale Umbria n. 2, in persona del legale rappresentante *pro tempore*, rappresentata e difesa dall'avvocato Lietta Calzoni, con domicilio digitale come da PEC da Registri di Giustizia;

nei confronti

Regione Umbria, in persona del legale rappresentante *pro tempore*, rappresentata e difesa dall'avvocato Anna Rita Gobbo, con domicilio digitale come da PEC da Registri di Giustizia;

Pfizer Italia S.r.l., non costituita in giudizio;

per la riforma

della sentenza del Tribunale Amministrativo Regionale per l'Umbria (Sezione Prima) n. 372/2023, resa tra le parti;

Visti il ricorso in appello e i relativi allegati;

Visti gli atti di costituzione in giudizio della Regione Umbria e della Azienda Unità Sanitaria Locale Umbria n. 2;

Visti tutti gli atti della causa;

Relatrice nell'udienza pubblica del giorno 3 luglio 2025 la Cons. Stefania Santoleri e uditi per le parti l'Avv. Francesca Libanori, in sostituzione per delega dell'Avv. Sonia Selletti, l'Avv. Alessandra Ottaviani, in sostituzione per delega dell'Avv. Lietta Calzoni, e l'Avv. Anna Rita Gobbo;

Ritenuto e considerato in fatto e diritto quanto segue.

FATTO e DIRITTO

1. – La società Alfasigma è titolare dal 1985 dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di “Normix”, specialità medicinale a base del principio attivo Rifaximina, indicata per il trattamento di varie patologie gastrointestinali causate da infezioni batteriche, inserita in classe A per le indicazioni terapeutiche previste nel relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di seguito indicate:

“- Infezioni intestinali acute e croniche sostenute da batteri gram-positivi e gram-negativi; sindromi diarroiche;

- Diarrea da alterato equilibrio della flora microbica intestinale (diarree estive, diarrea del viaggiatore, enterocoliti);

- Profilassi pre e post-operatorie delle complicanze infettive negli interventi di chirurgia del tratto gastroenterico;

- Coadiuvante nella terapia delle iperammoniemie”.

1.1 - Con il ricorso di primo grado, proposto dinanzi al TAR Umbria, la

società ricorrente ha impugnato la nota del Direttore del Dipartimento di assistenza farmaceutica dell'AUSL Umbria 2 del 7.07.2022, prot. 148620, recante *“Prescrizione di Rifaximina e Mesalazina”* e la deliberazione della Giunta regionale dell'Umbria n. 305 del 30.03.2022, recante *“Determinazione dei tetti di spesa della farmaceutica e dei dispositivi medici per l'anno 2022 e misure finalizzate ad incrementare l'appropriatezza prescrittiva”*, pubblicata sul BUR del 13.04.2022.

Con tale ricorso la società Alfasigma ha dedotto che il farmaco “Normix” è stato autorizzato all'immissione in commercio in Italia nel 1985 ed è da sempre ammesso al rimborso da parte del SSN in tutte le sue indicazioni, atteso che l'AIFA non ha mai ritenuto di dover prevedere, con un'apposita nota, condizioni e/o limitazioni alla rimborsabilità del medicinale con oneri a carico del SSN in determinate situazioni cliniche.

Nondimeno, con nota del Dipartimento di Assistenza Farmaceutica del 7 luglio 2022, l'AUSL Umbria 2, rivolgendosi direttamente a tutti i medici prescrittori afferenti all'AUSL medesima, in applicazione della DGR n. 305 del 30 marzo 2022 e al dichiarato fine di *“favorire l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci a base di Mesalazina e Rifaximina”*, ha sancito la non rimborsabilità di Rifaximina nelle situazioni cliniche riportate nella Tabella 2 della medesima nota, affermando che, per determinate situazioni cliniche, ivi indicate, *“il trattamento è a totale carico dell'assistito”*, essendo compito dello specialista informare correttamente il paziente sulla *“non rimborsabilità del trattamento consigliato”*.

Si tratta, in particolare:

i) della IBS-D (*Irritable bowel syndrome with diarrhea*, Sindrome del colon irritabile con diarrea), ii) delle Infezioni da *Clostridium difficile* (seconda o successiva recidiva);

iii) del *Chron*, della RCU (Retto Colite Ulcerosa) e della SIBO (*Small intestinal bacterial overgrowth*, Sindrome da iperproliferazione batterica);
iv) della SUDD (*Symptomatic uncomplicated diverticular disease*, Diverticolosi sintomatica non complicata del colon);
v) della Prevenzione Primaria e secondaria della Diverticolite Acuta.

1.2 - Nel ricorso di primo grado la società ricorrente ha rilevato che la nota impugnata “costituisce un *unicum* nel panorama italiano, posto che con essa, l’AUSL resistente, in maniera del tutto isolata e per la prima volta a distanza di quasi 40 anni dal rilascio dell’AIC, ha assunto che determinate situazioni cliniche (quelle innanzi elencate) sarebbero da considerarsi *off-label* (cioè al di fuori delle indicazioni autorizzate) e, dunque, non rimborsate dal SSN, in quanto “*non specificamente definite in RCP*”: la AUSL Umbria 2, infatti, ha adottato tale determinazione ritenendo che “dall’assenza di una esplicita specificazione in RCP di un’indicazione terapeutica debba dedursi in automatico un utilizzo *off-label* del medicinale” con conseguente non rimborsabilità del farmaco da parte del SSR.

1.3 - Nel ricorso di primo grado la società Alfasigma ha contestato tale determinazione deducendo, in via generale, l’erroneità del presupposto assunto dalla AUSL Umbria 2 (asserito utilizzo *off-label* del farmaco “Normix” per le patologie indicate nella predetta Tabella) sostenendo che “devono ritenersi conformi all’RCP anche utilizzi che, seppure non espressamente indicati, siano comunque coerenti e compatibili con l’RCP medesimo”.

1.4 - Pertanto, con il primo motivo di ricorso, Alfasigma ha denunciato l’illegittimità degli atti impugnati per incompetenza e difetto assoluto di attribuzione, violazione dell’art. 15-*decies* del d.lgs. n. 502/1992, dell’art.

1, co. 4 del d.l. n. 323/1996 e dell'art. 70, co. 2, della legge n. 448/1998 e violazione della delibera della Giunta regionale dell'Umbria n. 305/2022: secondo la ricorrente, con la nota del 7.07.2022 l'AUSL Umbria 2 avrebbe travalicato le proprie competenze, giungendo a dichiarare *off-label* l'utilizzo della Rifaximina in determinate condizioni ritenute "non specificamente indicate" nel RCP e, così facendo, avrebbe introdotto limiti aggiuntivi circa l'impiego (e il rimborso a carico del SSN) di Rifaximina rispetto a quanto già stabilito a livello nazionale dall'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) e a livello internazionale dalla European Medicines Agency (EMA), violando anche i criteri di riparto della competenza tra Stato e Regioni e dando luogo a incertezze prescrittive per i medici e disomogeneità territoriali nell'accesso alle terapie farmacologiche, inammissibili tra regione e regione e, *a fortiori*, all'interno del territorio della stessa regione, tra le circoscrizioni di competenza delle diverse aziende sanitarie locali.

Con il secondo motivo, la ricorrente ha denunciato la violazione dell'art. 3 della legge n. 241/1990 e l'eccesso di potere per difetto di istruttoria e di motivazione, deducendo che l'esame della nota impugnata non consentirebbe in alcun modo di comprendere con quale percorso istruttorio l'Azienda sanitaria sia giunta alle conclusioni cui è pervenuta, né a quali evidenze scientifiche abbia attinto per affermare che le condizioni indicate nella tabella 2 sono da considerarsi *off-label*,

dal momento che la nota indurrebbe erroneamente a ritenere che l'utilizzo della Rifaximina sia *off-label* in numerosi casi che, in oltre 35 anni di commercializzazione, sono sempre stati ritenuti coerenti e compatibili con l'RCP del medicinale, al punto che l'AIFA non ha mai ritenuto di intervenire sul punto.

Con il terzo motivo, Alfasigma ha lamentato la violazione degli artt. 1, 7, 8, 9, 10 e 10-*bis* della legge n. 241/1990, dei principi del contraddittorio della partecipazione procedimentale, di economicità, efficienza, efficacia, semplificazione e non aggravamento dell'azione amministrativa, deducendo che non sarebbe stato comunicato alla ricorrente l'avvio del procedimento finalizzato all'adozione della nota impugnata, né sarebbe stato alla stessa consentito di depositare osservazioni e documenti.

1.5 - Si sono costituite per resistere al ricorso sia la Regione Umbria che l'AUSL Umbria 2, le quali, oltre a contestare la fondatezza nel merito delle doglianze avversarie, hanno preliminarmente eccepito l'inammissibilità del ricorso in ragione del carattere non provvedimentale della nota del Direttore del Dipartimento di Assistenza farmaceutica dell'AUSL Umbria 2, sostenendo che si tratterebbe di una comunicazione priva di contenuto decisorio, recante informazioni relative alle indicazioni d'uso autorizzate dall'AIFA, meramente consequenziale ed applicativa del documento redatto dal Centro regionale di farmacovigilanza, rilevando, peraltro, che tale atto non sarebbe stato impugnato.

1.6 - La stessa eccezione preliminare è stata sollevata con riguardo alla delibera della Giunta regionale n. 305 del 30.03.2022, sostenendo che avrebbe solo contenuto programmatico e finanziario e non conterrebbe alcuna disposizione in merito alla prescrivibilità dello specifico farmaco Rifaximina.

2. - Il TAR, con la sentenza impugnata n. 372 del 21 giugno 2023 ha accolto l'eccezione preliminare ed ha dichiarato il ricorso inammissibile.

3. - Avverso tale decisione la società Alfasigma s.p.a. ha proposto appello contestando, con il primo motivo, la declaratoria di inammissibilità del ricorso e riproponendo, con i successivi motivi, le censure già dedotte in

primo grado e non esaminate dal TAR.

3.1 - La Regione Umbria si è costituita in giudizio contestando le censure proposte dall'appellante e ribadendo l'inammissibilità del ricorso di primo grado.

3.2 – La AUSL Umbria 2 nel costituirsi in giudizio ha riproposto, ai sensi dell'art. 101, comma 2, c.p.a. le seguenti eccezioni preliminari assorbite dal TAR.

Secondo l'Azienda appellata l'impugnativa della società Alfasigma sarebbe inammissibile in quanto: i) la nota impugnata non avrebbe carattere provvedimentale avendo soltanto una funzione conoscitiva per favorire l'appropriatezza prescrittiva; ii) tale nota sarebbe applicativa dell'atto presupposto costituito dal documento del Centro Regionale di Farmacovigilanza; iii) l'impugnativa impingerebbe nel merito e come tale sarebbe inammissibile.

3.3 – Le parti hanno depositato memorie difensive ex art. 73, comma 3, c.p.a. a sostegno delle rispettive tesi; l'appellata e la AUSL Umbria 2 hanno prodotto anche le memorie di replica.

4. - All'udienza pubblica del 3 luglio 2025 l'appello è stato trattenuto in decisione.

5. – L'appello è fondato e va dunque accolto.

6. – Vanno preliminarmente esaminate le eccezioni di inammissibilità del ricorso di primo grado riproposte dalla AUSL Umbria 2; la declaratoria di inammissibilità del ricorso di primo grado è contestata anche con il primo motivo di appello: pertanto, il Collegio è chiamato a pronunciarsi innanzi tutto sull'ammissibilità del ricorso di primo grado.

Gli aspetti di merito sono strettamente connessi con quelli di rito e verranno quindi esaminati congiuntamente.

6.1 - Contrariamente a quanto ritenuto dal TAR, accogliendo le difese dell'AUSL Umbria 2, la nota del 7 luglio 2022 avente ad oggetto la prescrizione di Rifaximina, non ha mera natura conoscitiva ai fini dell'appropriatezza terapeutica, in quanto con tale atto la AUSL ha comunicato ai medici prescrittori (medici di medicina generale e specialisti ospedalieri e territoriali) le indicazioni relative alla prescrizione del farmaco Rifaximina ("Norvax") stabilendo per quali indicazioni terapeutiche il farmaco avrebbe potuto essere prescritto con oneri a carico del SSR.

6.2 - Con tale nota la AUSL Umbria 2 non ha tenuto conto che l'indicazione terapeutica prevista nel RCP del medicinale, secondo cui il prodotto può essere prescritto per *"infezioni intestinali acute e croniche sostenute da batteri gram-positivi e gram-negativi; sindrome diarroiche"*, consente un'interpretazione ampia di tale indicazione (seguita da circa 40 anni a livello nazionale), in base alla quale tale farmaco può essere utilizzato *on-label* (e quindi con oneri a carico del SSN, trattandosi di medicinale classificato in fascia A) per molteplici patologie, ivi comprese le sindromi indicate nella tabella 2 della nota impugnata.

6.3 - Lo studio effettuato in merito all'efficacia di tale farmaco nei confronti di tali patologie richiamato nella nota impugnata (ad es. sindrome del colon irritabile, morbo di Crohn, RCU, SIBO, SUDD, prevenzione della diverticolite) si riferisce alla sfera dell'appropriatezza terapeutica, nell'ambito della quale è possibile per la AUSL o la Regione fornire raccomandazioni ai medici per la prescrizione dei farmaci, salvaguardando, comunque, la libertà di scelta del medico circa il farmaco da prescrivere secondo scienza e coscienza.

6.4 - Nel caso di specie, però, la AUSL Umbria 2 si è spinta ben oltre, in

quanto non si è limitata ad indirizzare la prescrizione dei farmaci per finalità di appropriatezza terapeutica e risparmio di spesa, ma ha provveduto ad adottare un'interpretazione vincolante del dato testuale del RCP del prodotto Rifaximina, sovrapponendosi con tale interpretazione all'indicazione volutamente ampia fissata dall'AIFA, che ha consentito l'estesa utilizzazione di tale farmaco in ambito nazionale, atteso che si tratta di un antibiotico e che le infezioni intestinali acute o croniche di origine batterica, che comportano “sindromi diarroiche”, costituiscono una condizione patologica molto comune.

6.5 - Con la nota impugnata, infatti, l'AUSL Umbria 2, stravolgendo quanto stabilito dell'autorità competente (e cioè dall'AIFA), ha provveduto a definire in modo tassativo per quali patologie non potesse prescriversi (con oneri a carico del SSR) il prodotto Rifaximina, precisando che tali indicazioni terapeutiche non potevano ritenersi ricomprese nel RCP, con la conseguenza che la prescrizione del farmaco per tali indicazioni avrebbe dovuto ritenersi *off-label* e quindi non rimborsato dal SSR.

6.6 - Come ha correttamente sostenuto l'appellante, in questo modo l'AUSL Umbria 2 ha travalicato i limiti delle proprie competenze giungendo ad incidere sul regime di prescrivibilità e rimborsabilità del medicinale “Normix” da essa commercializzato, ledendo anche il principio della libertà prescrittiva del medico ed il diritto alla salute dei pazienti, ed arrecando perdite economiche alla ricorrente in considerazione del calo delle prescrizioni del “Normix” (come provato in atti).

6.7 - Correttamente, quindi la società Alfasigma ha denunciato l'illegittimità degli atti impugnati per incompetenza e difetto assoluto di attribuzione, violazione dell'art. 15 *decies* d.lgs. 502/1992, dell'art. 1, co. 4 d.l. 323/1996 e dell'art. 70, co. 2, l. 448/1998, nonché violazione della

delibera della Giunta regionale dell'Umbria n. 305/2022, in quanto, con la nota impugnata, l'AUSL Umbria 2 ha travalicato le proprie competenze, giungendo a dichiarare *off-label* l'utilizzo della Rifaximina in determinate condizioni ritenute “*non specificamente indicate*” nel RCP e, così facendo, ha introdotto limiti aggiuntivi circa l'impiego (e il rimborso a carico del SSN) di Rifaximina rispetto a quanto già stabilito a livello nazionale da AIFA e a livello internazionale da EMA, violando anche i criteri di riparto della competenza tra Stato e Regioni, e dando luogo a incertezze prescrittive per i medici e disomogeneità territoriali nell'accesso alle terapie farmacologiche, inammissibili tra regione e regione e, *a fortiori*, all'interno del territorio della stessa regione, tra le circoscrizioni di competenza delle diverse aziende sanitarie locali.

6.8 - L'appellante ha infatti precisato che tale limitazione alla prescrizione esiste per i soli pazienti afferenti alla AUSL Umbria 2, in quanto sia nell'altra AUSL regionale (l'AUSL Umbria 1) che nelle altre regioni italiane non sussistono limitazioni alla prescrizione del prodotto (tale affermazione non è stata contestata dalle controparti).

Come ha condivisibilmente dedotto l'appellante, la prima indicazione autorizzata e riportata in RCP di Normix (“*infezioni intestinali acute e croniche sostenute da batteri gram-positivi e gram-negativi; sindromi diarroiche*”) è “aperta” e non reca un elenco tassativo in positivo delle infezioni intestinali ivi ricomprese, con la conseguenza che la stessa è idonea a ricomprendere qualsivoglia patologia dell'intestino dovuta a batteri (ad es., malattia diverticolare, SUDD, SIBO, Clostridium Difficile) e/o alla quale si sovrapponga un'infezione sostenuta da batteri gram-positivi o gram-negativi (ad es., Morbo di Chron, Rettocolite Ulcerosa).

Ciò in quanto, come precisato dall'appellante, allorché “Normix” è stato

autorizzato all'immissione in commercio in Italia (ormai quasi 40 anni fa), le patologie del tratto gastroenterico che riconoscono una base batterica erano poco conosciute dal punto di vista della loro patogenesi e quindi l'Autorità regolatoria non ha ritenuto di elencare in via tassativa le infezioni intestinali da intendersi ricomprese nella predetta indicazione, preferendo, viceversa, rimettere al medico prescrittore ogni più opportuna valutazione, caso per caso, circa l'utilizzo dell'antibiotico in questione per il trattamento di infezioni poco conosciute o nei casi in cui il microbo responsabile dell'infezione non fosse ancora identificato in modo certo.

6.9 - Tale scelta non è stata mai oggetto di revisione da parte dell'AIFA, pur in presenza degli studi richiamati nella nota impugnata, tenendo conto anche degli aspetti economici correlati all'utilizzazione di tale medicinale: come ha correttamente evidenziato l'appellante, l'AIFA non ha ritenuto di dover inserire alcuna "Nota" per ridurre l'ambito prescrittivo di tale medicinale con conseguente risparmio di spesa, e quindi la AUSL Umbria 2 non può sovrapporsi alle valutazioni e decisioni dell'Autorità nazionale competente, incidendo sul regime di rimborsabilità di tale farmaco, sulla base di studi relativi ad un campo diverso, afferente alla appropriatezza terapeutica.

7. - Da quanto premesso discendono le seguenti conseguenze:

- sono infondate le eccezioni di inammissibilità riproposte dall'AUSL Umbria 2, in quanto la nota ha certamente carattere provvedimentale, in quanto non ha finalità solo conoscitive, ma incide sulla prescrivibilità del farmaco commercializzato dall'appellante;
- è del tutto evidente che la ritenuta prescrizione *off-label* del prodotto comporta una riduzione delle prescrizioni del "Normix" con effetti economici negativi in capo alla società Alfasigma;

- altrettanto infondata è l'eccezione di inammissibilità del ricorso per mancata impugnazione del documento e delle schede del Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Umbria, da considerarsi atto presupposto, atteso che tale documento non è stato reso conoscibile da parte della società Alfasigma; in ogni caso, il contenuto di tale studio, attinente all'appropriatezza terapeutica, è stato travalicato dalla AUSL Umbria 2, sicché non può ritenersi che la nota impugnata costituisca atto meramente consequenziale ed applicativo di tale documento;

- infine, va respinto anche l'ultimo profilo di inammissibilità del ricorso di primo grado, atteso che l'impugnativa non impinge nel merito, in quanto l'atto impugnato è affetto dai vizi di legittimità in precedenza richiamati.

8. - Le precedenti considerazioni supportano l'accoglimento del primo motivo di appello e la conseguente riforma della sentenza appellata di inammissibilità del ricorso di primo grado, nonché l'accoglimento del primo motivo del ricorso di primo grado riproposto in grado di appello.

9. - In definitiva, per i suesposti motivi, l'appello va accolto e, per l'effetto, in riforma della sentenza appellata, va accolto il ricorso di primo grado e va quindi annullata la nota dell'AUSL Umbria 2 del 7 luglio 2022 prot. n. 148620, nei limiti indicati in motivazione.

10. - Le spese del doppio grado possono compensarsi tra le parti in considerazione della complessità e novità della questione esaminata.

P.Q.M.

Il Consiglio di Stato in sede giurisdizionale (Sezione Terza), definitivamente pronunciando sull'appello, come in epigrafe proposto, lo accoglie e, per l'effetto, in riforma della sentenza appellata, accoglie il ricorso di primo grado e annulla la nota dell'AUSL Umbria 2 del 7 luglio 2022 prot. n. 148620, nei limiti indicati in motivazione.

Spese del doppio grado compensate.

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

Così deciso in Roma nella camera di consiglio del giorno 3 luglio 2025 con l'intervento dei magistrati:

Rosanna De Nictolis, Presidente

Stefania Santoleri, Consigliere, Estensore

Antonio Massimo Marra, Consigliere

Luca Di Raimondo, Consigliere

Angelo Roberto Cerroni, Consigliere

L'ESTENSORE

Stefania Santoleri

IL PRESIDENTE

Rosanna De Nictolis

IL SEGRETARIO