

DE BERTI ■ JACCHIA

De Berti Jacchia Franchini Forlani  
studio legale

# **Il Tribunale dell'Unione Europea si pronuncerà sulla designazione di medicinale orfano in seguito a un ricorso presentato da una casa farmaceutica francese**

*Roberto A. Jacchia*

*Davide Scavuzzo*

In data 2 novembre 2017, l'impresa farmaceutica francese *GMP-Orphan* (GMPO) ha proposto ricorso di fronte al Tribunale<sup>1</sup>, chiedendo l'annullamento della decisione della Commissione<sup>2</sup> con cui viene rimosso il medicinale "Cuprior-trientina" dal Registro comunitario dei medicinali orfani.

I medicinali orfani sono quelli destinati a trattare i pazienti colpiti da malattie che si manifestano con tale rarità da non consentire che i costi di sviluppo e commercializzazione siano recuperati con le probabili vendite e che, pertanto, l'industria farmaceutica non è disposta a sviluppare alle normali condizioni di mercato. Al fine di promuovere la ricerca, lo sviluppo e la commercializzazione anche di tali medicinali, è stato emanato il Regolamento (CE) n. 141/2000<sup>3</sup>, che definisce la procedura per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano, prevede vari incentivi per le imprese farmaceutiche che investono nella loro ricerca e nello sviluppo e istituisce, in seno all'Agenzia Europea per i Medicinali (*European Medicine Agency*, EMA), il Comitato per i medicinali orfani (*Committee for Orphan Medicinal Products*, COMP), con il compito di esaminare le domande di assegnazione della qualifica.

Un medicinale è qualificato come orfano quando il suo *sponsor*<sup>4</sup> sia in grado di dimostrare il ricorrere di determinate condizioni. In primo luogo, il medicinale deve essere destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di un'affezione<sup>5</sup> che comporta una minaccia per la vita o una debilitazione cronica che colpisce non più di cinque individui su diecimila nell'Unione nel momento in cui è presentata la domanda, oppure alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia nell'Unione di una affezione che comporta una minaccia per la vita, un'affezione seriamente debilitante, o un'affezione grave e cronica. Inoltre, deve essere scarsamente probabile che, in mancanza di incentivi, la commercializzazione di tale medicinale all'interno dell'Unione sia sufficientemente redditizia da giustificare gli investimenti necessari. Infine, non devono esistere altri metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia di tale affezione autorizzati nell'Unione; se tali metodi esistono, lo *sponsor* dovrà dimostrare che il medicinale in questione avrà effetti benefici significativi per le persone colpite<sup>6</sup>.

---

<sup>1</sup> Causa T-733/17, *GMPO / Commissione*.

<sup>2</sup> Si veda in particolare l'articolo 5 della Decisione di esecuzione della Commissione del 05.09.2017 che accorda a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio l'autorizzazione ad immettere in commercio il "Cuprior - trientina", un medicinale per uso umano, C(2017) 6102 final.

<sup>3</sup> Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani, GUUE L 18 del 22.01.2000. A tale Regolamento segue il Regolamento (CE) n. 847/2000 della Commissione, del 27 aprile 2000, che stabilisce le disposizioni di applicazione dei criteri previsti per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano nonché la definizione dei concetti di medicinale "simile" e "cl clinicamente superiore", GUUE L 103 del 28.04.2000.

<sup>4</sup> La persona fisica o giuridica, stabilita nell'Unione, che richieda oppure abbia ottenuto la qualifica di medicinale orfano per un determinato medicinale.

<sup>5</sup> Per affezione s'intende qualsiasi deviazione dalla normale struttura o funzione del corpo umano, che si manifesta con una serie caratteristica di segni e sintomi (in genere una patologia specifica riconosciuta o una sindrome).

<sup>6</sup> Si veda l'articolo 3 del Regolamento (CE) n. 141/2000. Si veda inoltre la Comunicazione della Commissione sull'applicazione degli articoli 3, 5 e 7 del regolamento (CE) n. 141/2000 concernente i medicinali orfani, GUUE C 424 del 08.11.2016.

Se tali criteri sono soddisfatti, il farmaco potrà ottenere la qualifica di medicinale orfano.

Le domande di autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali orfani sono sottoposte all'EMA, che le valuta in base alla procedura centralizzata prevista dal Regolamento (CE) n. 726/2004<sup>7</sup>. Al momento della presentazione della domanda, lo *sponsor* deve presentare anche una relazione sul mantenimento della qualifica di medicinale orfano. La relazione deve includere dati relativi alla prevalenza della condizione da diagnosticare, prevenire o trattare, il potenziale ritorno sull'investimento, la natura potenzialmente letale o debilitante della condizione, l'esistenza di altri metodi per la diagnosi, la prevenzione o il trattamento e, se del caso, una giustificazione del beneficio significativo che il medicinale comporta. Ciò consente all'EMA di determinare se il medicinale può mantenere il suo *status* di medicinale orfano e beneficiare dell'esclusiva di mercato di cui *infra*.

Gli *sponsor* che ottengono la designazione di medicinale orfano per i loro prodotti beneficiano di vari incentivi, tra cui l'assistenza all'elaborazione del protocollo, ossia un tipo di consulenza scientifica specifica per i medicinali orfani. Inoltre, una volta ottenuta l'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco, essi beneficiano dell'esclusiva di mercato per un periodo di 10 anni<sup>8</sup>.

Ai sensi dell'articolo 8 del Regolamento (CE) n. 141/2000, quando un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale orfano è concessa in forza di una procedura centralizzata oppure in tutti gli Stati Membri, l'Unione Europea e gli Stati Membri non accettano altre domande di autorizzazione, non concedono altre autorizzazioni all'immissione in commercio, e non accettano richieste relative all'estensione di autorizzazioni all'immissione in commercio esistenti per medicinali analoghi con le stesse indicazioni terapeutiche per un periodo di 10 anni.

Il periodo di esclusiva di mercato mira a proteggere i medicinali orfani dalla concorrenza con medicinali simili per le stesse indicazioni terapeutiche<sup>9</sup>, in

---

<sup>7</sup> 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, GUUE L 136 del 30.04.2004.

<sup>8</sup> Si veda l'articolo 8 del Regolamento (CE) n. 141/2000. Il Regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il Regolamento (CEE) n. 1768/92, la Direttiva 2001/20/CE, la Direttiva 2001/83/CE e il Regolamento (CE) n. 726/2004 (GU L 378 del 27.12.2006) stabilisce, all'articolo 37, che per i medicinali qualificati come orfani, se i criteri specificati nel regolamento pediatrico sono soddisfatti, il periodo di dieci anni di cui all'articolo 8, paragrafo 1, del Regolamento (CE) n. 141/2000 è portato a dodici anni.

<sup>9</sup> Ai sensi dell'articolo 3 del Regolamento (CE) n. 847/2000, per "medicinale simile" si intende un medicinale contenente uno o più principi attivi simili a quelli contenuti in un medicinale orfano già autorizzato, con la stessa indicazione terapeutica. Per "principio attivo simile" si intende un principio attivo identico o un principio attivo con le stesse caratteristiche principali di struttura molecolare (ma non necessariamente tutte le caratteristiche strutturali molecolari) e che agisce attraverso il medesimo meccanismo, mentre per "principio attivo" si intende una sostanza che espleta attività fisiologiche o farmacologiche.

modo da incoraggiarne lo sviluppo. Al fine di determinare se un medicinale possa essere considerato “simile” ai sensi dell'articolo 8 del regolamento (CE) n. 141/2000, è necessario esaminare le caratteristiche principali di struttura molecolare, il meccanismo di azione e l'indicazione terapeutica del farmaco interessato. Qualora esistano differenze significative con riguardo a uno o più di tali elementi, i prodotti sono da considerarsi non simili<sup>10</sup>.

L'esclusiva di mercato è legata alla specifica designazione orfana per la quale è stata concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio. Inoltre, ogni designazione orfana gode dell'esclusiva di mercato per una specifica indicazione terapeutica. Pertanto, un medicinale che presenta diverse designazioni orfane separate per diverse indicazioni può godere di diverse esclusive di mercato separate, se queste si riferiscono a condizioni specifiche separate.

È però prevista la concessione di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale simile con le stesse indicazioni terapeutiche in determinate circostanze: (a) con il consenso del titolare dell'autorizzazione per il medicinale orfano originale; (b) qualora il titolare dell'autorizzazione per il medicinale orfano originale non sia in grado di fornirne quantità sufficienti; (c) nel caso in cui il secondo medicinale sia più sicuro, più efficace o comunque clinicamente superiore<sup>11</sup>.

Il periodo di esclusiva di mercato può inoltre essere ridotto a sei anni<sup>12</sup> se, alla scadenza del quinto anno, risulta che il medicinale in questione non è più conforme ai criteri di cui all'articolo 3 del Regolamento (CE) n. 141/2000 e se risulta fra l'altro, sulla base dei dati disponibili, che il rendimento è tale da non giustificare il mantenimento dell'esclusiva di mercato<sup>13</sup>.

Va precisato che il periodo di esclusiva non influisce sulla normativa in materia di proprietà intellettuale. Come risulta dal testo dell'articolo 8 del Regolamento (CE) n. 141/2000, infatti, il periodo di esclusiva si applica “... *fatte salve le disposizioni del diritto di proprietà intellettuale...*”.

---

<sup>10</sup> Si veda la “Linea direttrice su aspetti dell'applicazione dell'articolo 8, paragrafi 1 e 3, del regolamento (CE) n. 141/2000: valutazione se un medicinale è simile a medicinali orfani autorizzati beneficianti di un'esclusiva di mercato e applicazione di deroghe a tale esclusiva di mercato”, GUUE C 242 del 23.09.2008.

<sup>11</sup> Si veda l'articolo 8, paragrafo 3, del Regolamento (CE) n. 141/2000. Si veda, inoltre, la “Linea direttrice su aspetti dell'applicazione dell'articolo 8, paragrafi 1 e 3, del regolamento (CE) n. 141/2000: valutazione se un medicinale è simile a medicinali orfani autorizzati beneficianti di un'esclusiva di mercato e applicazione di deroghe a tale esclusiva di mercato”, GUUE C 242 del 23.09.2008.

<sup>12</sup> Anche per i medicinali cui si applica l'articolo 37 del citato regolamento pediatrico, il periodo ridotto a norma dell'articolo 8, paragrafo 2, del Regolamento (CE) n. 141/2000 è di sei anni; l'articolo 37 del regolamento pediatrico riguarda soltanto il calcolo del periodo di cui all'articolo 8, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 141/2000.

<sup>13</sup> Si veda l'articolo 8, paragrafo 2, del Regolamento (CE) n. 141/2000. Si veda, inoltre, la “Linea direttrice concernente aspetti dell'applicazione dell'articolo 8, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio: riesame del periodo di esclusiva commerciale dei medicinali orfani”, GUUE C 242 del 23.09.2008.

Un medicinale che ha ottenuto la qualifica di medicinale orfano può essere cancellato dal Registro comunitario alla scadenza del periodo di esclusiva di mercato, nonché qualora venga accertato che, prima della concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, esso non rispondeva più ai criteri prescritti<sup>14</sup>. In tal caso, la cancellazione deve essere basata su una nuova valutazione da parte del COMP, dalla quale deve emergere che sono cambiati i presupposti su cui era stata assegnata la qualifica. Ciò può avvenire, ad esempio, quando l'assunto di un miglioramento sostanziale delle condizioni dei pazienti da un punto di vista clinico non è supportato da dati al momento della concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, oppure in presenza di nuovi dati ricavati dalla letteratura scientifica indicanti che la prevalenza è aumentata tra il momento dell'assegnazione della qualifica e il momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il medicinale "Cuprior-trientina", oggetto del ricorso della società GMPO, viene usato per trattare pazienti di età pari o superiore a 5 anni affetti dal morbo di *Wilson*, una condizione genetica in cui il rame assorbito dal cibo si accumula nel corpo umano, in particolare nel fegato e nel cervello, causando gravi danni. Tale farmaco è usato nei pazienti intolleranti alla terapia con D-penicillamina, un altro medicinale indicato per questa condizione.

Il farmaco della GMPO aveva ricevuto la qualifica di medicinale orfano il 19 marzo 2015 (numero EU/3/15/1471)<sup>15</sup>. Il 20 luglio 2017, il COMP ne ha riesaminato la designazione al fine di determinare se, al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, esso soddisfaceva ancora i criteri prescritti. All'esito della sua valutazione, il COMP ha raccomandato di non mantenere la qualifica di medicinale orfano. La rimozione della designazione di medicinale orfano al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio significa che il prodotto non può beneficiare del periodo di 10 anni di esclusiva di mercato nell'Unione Europea e, pertanto, nei 10 anni successivi alla sua autorizzazione possono essere immessi sul mercato prodotti simili con la stessa indicazione terapeutica.

A sostegno del suo ricorso, la GMPO ha dedotto in primo luogo un errore di interpretazione della nozione di "effetti benefici significativi" di cui all'articolo 3, paragrafo 1, del Regolamento (CE) n. 141/2000<sup>16</sup>. Ai sensi del Regolamento di attuazione (CE) n. 847/2000<sup>17</sup>, un beneficio significativo consiste in "... *un miglioramento sostanziale delle condizioni del paziente dal punto di vista clinico*

---

<sup>14</sup> Si veda l'articolo 5, paragrafo 12, del Regolamento (CE) n. 141/2000.

<sup>15</sup> Si veda la Decisione di esecuzione della Commissione del 19.03.2015 relativa all'assegnazione della qualifica di medicinale orfano al medicinale "Tetracloridrato di trientina", in forza del regolamento (CE)n. 141/2000 del Parlamento Europeo e del Consiglio, C(2015) 2040 final.

<sup>16</sup> In particolare, la ricorrente sostiene che il COMP e la Commissione avrebbero commesso un errore nell'omettere di riconoscere, conformemente allo scopo della normativa armonizzata del settore farmaceutico nel suo insieme e alla formulazione del regolamento sui medicinali orfani nello specifico, che la maggiore disponibilità del Cuprior nell'UE costituisce un effetto benefico significativo ai sensi del Regolamento.

<sup>17</sup> Regolamento (CE) n. 847/2000 della Commissione, del 27 aprile 2000, che stabilisce le disposizioni di applicazione dei criteri previsti per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano nonché la definizione dei concetti di medicinale "simile" e "cl clinicamente superiore", GUUE L 103 del 28.04.2000.

o dal punto di vista della cura generale...”<sup>18</sup>. Secondo la Commissione<sup>19</sup>, un miglioramento sostanziale delle condizioni del paziente dal punto di vista clinico può basarsi su una migliore efficacia per l'intera popolazione colpita dall'affezione o per una particolare sottocategoria della popolazione resistente alle terapie esistenti, oppure su un miglior profilo di sicurezza o una migliore tollerabilità per l'intera popolazione colpita dall'affezione o per una particolare sottocategoria. In entrambi i casi, l'esistenza di un effetto benefico significativo dovrebbe essere confermata da prove cliniche. Un miglioramento sostanziale delle condizioni del paziente dal punto di vista della terapia generale, invece, può basarsi sulla facilità di autosomministrazione<sup>20</sup> oppure su un'aderenza significativamente migliore alla terapia grazie a un cambiamento della forma farmaceutica (ad esempio formulazione a rilascio modificato), purché vengano documentate le difficoltà d'uso della forma esistente e vi siano dati a riprova dei migliori esiti clinici legati alla nuova forma. Per poter essere considerato capace di apportare un miglioramento sostanziale alle condizioni del paziente dal punto di vista della terapia generale, il farmaco dovrebbe essere almeno equivalente ai medicinali autorizzati in termini di efficacia, sicurezza e rapporto rischio/beneficio.

La GMPO ha contestato altresì un errore di valutazione nell'applicazione dell'articolo 3, paragrafo 1, lettera b) del Regolamento (CE) n. 141/2000<sup>21</sup>, sostenendo che il COMP e la Commissione avrebbero omesso di riconoscere che eventuali problemi nella disponibilità della trientina nell'Unione implicherebbero automaticamente esigenze insoddisfatte o danni a carico dei pazienti (sebbene, ai sensi delle norme applicabili, la ricorrente non debba dimostrare la sussistenza di un danno per i pazienti), nonché un manifesto errore di valutazione nell'esaminare e disattendere la prova fornita dall'impresa relativamente alla mancanza di disponibilità della trientina.

Infine, secondo la ricorrente, il COMP e la Commissione avrebbero agito illegittimamente e violato il legittimo affidamento della ricorrente nell'applicare le norme del 2016<sup>22</sup> invece che quelle del 2003<sup>23</sup>.

---

<sup>18</sup> Articolo 3, paragrafo 2, del Regolamento (CE) n. 847/2000.

<sup>19</sup> Si veda la Comunicazione della Commissione sull'applicazione degli articoli 3, 5 e 7 del regolamento (CE) n. 141/2000 concernente i medicinali orfani, GUUE C 424 del 08.11.2016.

<sup>20</sup> Ad esempio, la nuova terapia consente il trattamento ambulatoriale invece del ricovero ospedaliero o ha un impatto significativo in termini di praticità d'uso e di riduzione del peso della terapia.

<sup>21</sup> Tale disposizione impone allo *sponsor* di dimostrare che “... non esistono metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia di tale affezione autorizzati nella Comunità oppure che, se tali metodi esistono, il medicinale in questione avrà effetti benefici significativi per le persone colpite da tale affezione...”.

<sup>22</sup> Si veda la nota 19.

<sup>23</sup> Il 29 luglio 2003 la Commissione aveva pubblicato una Comunicazione sul regolamento (CE) n. 141/2000 (GUUE C 178 del 29.07.2003) volta alla definizione della sua posizione su alcuni punti relativi all'attuazione delle disposizioni in materia di assegnazione della qualifica ed esclusiva di mercato, più precisamente, in relazione all'articolo 3 (criteri per l'assegnazione della qualifica), all'articolo 5 (procedura di assegnazione della qualifica e di cancellazione dal Registro), e all'articolo 7 (autorizzazione comunitaria di immissione in commercio). Tale Comunicazione è stata sostituita da quella del 2016 di cui alla nota 19.

La futura sentenza del Tribunale dovrebbe quindi precisare la nozione di “effetti benefici significativi” di cui all’articolo 3, paragrafo 1, del Regolamento (CE) n. 141/2000, nonché fornire chiarimenti sull’applicazione pratica dell’articolo 3, paragrafo 1, lettera b) del suddetto Regolamento. Sarà una delle rare occasioni in cui la giurisprudenza comunitaria avrà modo di pronunciarsi su una materia per definizione poco usuale, caratterizzata però dall’esigenza di un’attenzione rafforzata al diritto alla salute di gruppi di pazienti quantitativamente poco importanti, che in assenza degli incentivi comunitari, potrebbero essere però destinati a rimanere privi di cure, in quanto il ritorno commerciale atteso non sarebbe in grado di remunerare gli investimenti di ricerca e sviluppo delle imprese. Ci si potrebbe, quindi, attendere un bilanciamento non necessariamente simmetrico tra la certezza del diritto derivante dalla rigorosa applicazione delle prescrizioni del Regolamento (CE) n. 141/2000, e l’obiettivo legislativo di preservare la vita e la salute dei pazienti interessati.