



Qualificazione ed AIC dei medicinali orfani. Il Tribunale si pronuncia sulla nozione di “metodo soddisfacente” in presenza di utilizzi *off-label* dei medicinali a confronto

📅 29/12/2020

📖 DIRITTO EUROPEO E DELLA CONCORRENZA, FARMACEUTICO E LIFE SCIENCES, CONTENZIOSO

Roberto A. Jacchia
Esmeralda Dedej

In data 23 settembre 2020, il Tribunale dell'Unione Europea si è pronunciato nella Causa T-549/19, *Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH c. Commissione europea*, sul ricorso presentato dalla prima per l'annullamento della decisione di esecuzione¹ della Commissione che nel 2019 aveva autorizzato l'immissione

in commercio (AIC) del medicinale per uso umano *Trecondi-Treosulfan*.

Il medicinale a base di treosulfan, il cui sponsor è la *Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH* (Medac), era stato qualificato dalla Commissione come medicinale orfano ed era stato iscritto nel registro dei medicinali orfani dell'Unione europea conformemente al Regolamento 141/2000², per

¹ Decisione di esecuzione C(2019) 4858 final del 20.6.2019, *granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Trecondi - treosulfan", a medicinal product for human use*.

² Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani, GUUE L 18 del 22.1.2000.

l'indicazione terapeutica “*terapia di condizionamento precedente ad un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche*”. In data 12 dicembre 2017, la Medac aveva richiesto, ai sensi dell'articolo 4, paragrafo 1 del Regolamento 726/2004³, una AIC per il medicinale sotto il nome commerciale *Trecondi-Treosulfan*.

Con il parere finale del 8 maggio 2019, il Comitato per i medicinali orfani (*Committee for Orphan Medicinal Products*, COMP) aveva constatato che il criterio della prevalenza di cui all'articolo 3, paragrafo 1, lettera a) del Regolamento 141/2000⁴ era stato soddisfatto, concludendo tuttavia che, per quanto riguarda il criterio di cui all'articolo 3, paragrafo 1, lettera b) del Regolamento 141/2000, la Medac aveva dimostrato l'effetto benefico significativo del medicinale orfano candidato rispetto ai medicinali contenenti busulfan (*Busilvex*) e tiotepa (*Tepadina*) ma non rispetto ai medicinali a base di melfalan e di ciclofosfamide.

Di conseguenza, con la propria decisione del 20 giugno 2019, la Commissione aveva concesso l'AIC per il medicinale per uso umano *Trecondi-Treosulfan* stabilendo tuttavia che esso non

soddisfaceva più i criteri di cui all'articolo 3 del Regolamento 141/2000 e che non poteva quindi essere qualificato come medicinale orfano.

La Medac aveva impugnato tale decisione, sulla scorta di cinque motivi: i) manifesto errore di diritto nell'interpretazione della nozione di “metodo soddisfacente” ai sensi dell'articolo 3, paragrafo 1, lettera b), del Regolamento 141/2000; ii) sviamento di potere e inosservanza della Comunicazione della Commissione sull'applicazione degli articoli 3, 5 e 7 del Regolamento 141/2000⁵; iii) violazione dei principi di parità di trattamento e di tutela del legittimo affidamento, nella misura in cui la Commissione si sarebbe basata su una definizione più ampia dell'affezione orfana coperta dal medicinale *Trecondi-Treosulfan* rispetto a quella inizialmente adottata; iv) sviamento di potere risultante dalla mancata accettazione e dal rigetto dei dati di confronto da sé forniti, e v) sviamento di potere per violazione del principio di parità di trattamento dovuta al rigetto dei dati di confronto indiretti.

Il Tribunale ha innanzitutto esaminato il terzo motivo, in quanto altresì implicante una questione a monte. Nello specifico,

³ 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 30.4.2004.

L'articolo 4 del Regolamento 726/2004 dispone: “... 1. La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di cui all'articolo 3 è presentata all'agenzia.

2. La Comunità rilascia e controlla le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali per uso umano a norma del titolo II.

3. La Comunità rilascia e controlla le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali veterinari a norma del titolo III...”.

⁴ L'articolo 3 del Regolamento 141/2000, intitolato “Criteri per l'assegnazione della qualifica”, al paragrafo 1, dispone: “... Un medicinale è qualificato come medicinale orfano qualora il suo sponsor sia in grado di dimostrare:

a) che esso è destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di una affezione che comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica e che colpisce non più di cinque individui su diecimila nella Comunità nel momento in cui è presentata la domanda, oppure

che esso è destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia nella Comunità di una affezione che comporta una minaccia per la vita, di un'affezione seriamente debilitante, o di un'affezione grave e cronica, e che è poco probabile che, in mancanza di incentivi, la commercializzazione di tale medicinale all'interno della Comunità sia tanto redditizia da giustificare l'investimento necessario;

e

b) 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...”.

⁵ Comunicazione della Commissione sull'applicazione degli articoli 3, 5 e 7 del regolamento (CE) n. 141/2000 concernente i medicinali orfani, C/2016/7253, GUUE C 424 del 18.11.2016.

la Medac sostiene che il COMP abbia esteso la nozione di malattia rara trattata con il *Trecondi-Treosulfan*, definendola come “*trattamento per il trapianto di cellule staminali ematopoietiche*” anziché come definito nella decisione di assegnazione della qualifica, ossia “*terapia di condizionamento precedente ad un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (CSE)*”. Il COMP avrebbe, in tal modo, modificato unilateralmente le caratteristiche della affezione orfana da trattare con il *Trecondi-Treosulfan*, contrariamente ai principi di tutela del legittimo affidamento e di parità di trattamento. Al riguardo, il Tribunale ha concluso che non era intenzione del COMP modificare la nozione dell'affezione orfana da trattare con il *Trecondi-Treosulfan*, ma piuttosto riformularla in modo più preciso.

Per quanto riguarda il primo motivo ed il secondo motivo, esaminati dal tribunale congiuntamente, la Medac aveva sostenuto, *in primis*, che il COMP era incorso in un manifesto errore di diritto nell'interpretazione dell'articolo 3, paragrafo 1, lettera b), del Regolamento 141/2000, in quanto, muovendo da un uso non autorizzato del medicinale candidato (*off-label use*), aveva erroneamente considerato i medicinali a base di melfalan e ciclofosfamide come “metodi soddisfacenti”.

Il Tribunale ha preliminarmente ricordato che la procedura di l'autorizzazione dei medicinali orfani si articola in due fasi distinte. La prima riguarda l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano. La seconda, invece, riguarda l'autorizzazione del medicinale orfano qualificato e l'attribuzione della

relativa esclusiva di mercato⁶. L'articolo 5, paragrafo 12, lettera b), del Regolamento 141/2000⁷ prevede che, nell'ambito dell'esame di una domanda di AIC, si verifichi se i criteri di cui al suo articolo 3 continuino ad essere soddisfatti. Prevede inoltre che un medicinale qualificato come medicinale orfano sia cancellato dal relativo registro se, prima del rilascio dell'AIC, viene accertato che i criteri stabiliti da tale disposizione non sono più soddisfatti per tale medicinale⁸. Pertanto, quando uno sponsor presenta una domanda di AIC per un medicinale orfano designato, si apre anche una procedura di riesame dei criteri di assegnazione della qualifica, che compete al COMP⁹.

Sono due le ipotesi, tra loro alternative, previste dall'articolo 3, paragrafo 1, lettera b), del Regolamento 141/2000 per l'attribuzione e il mantenimento della qualifica di medicinale orfano. La prima prevede che non esistano metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia di tale affezione autorizzati nell'Unione. La seconda è che, se tali metodi esistono, il medicinale abbia, rispetto ai metodi soddisfacenti esistenti, effetti benefici significativi per le persone colpite dall'affezione¹⁰.

Il Tribunale ha pure sottolineato che, per essere qualificato come metodo soddisfacente, il medicinale deve essere autorizzato nell'Unione o in uno Stato Membro per la medesima affezione orfana coperta dal medicinale di cui è chiesta l'AIC come medicinale orfano, ai

⁶ Tribunale 15.05.2019, Causa T-733/17, *GMPO/Commissione*, punto 30.

⁷ L'articolo 5 del Regolamento, al paragrafo 12, dispone: “... *Un medicinale che ha ottenuto la qualifica di medicinale orfano è cancellato dal Registro comunitario dei medicinali orfani:*

a) su richiesta dello sponsor,

b) ove sia accertato, prima della concessione dell'autorizzazione di immissione in commercio, che il medicinale in questione non risponde più ai criteri enunciati all'articolo 3,

c) alla scadenza del periodo di esclusiva di mercato di cui all'articolo 8...”.

⁸ Tribunale 15.05.2019, Causa T-733/17, *GMPO/Commissione*, punto 33.

⁹ Tribunale 15.05.2019, Causa T-733/17, *GMPO/Commissione*, punto 34.

¹⁰ La nozione di affezione cui fa riferimento l'articolo 3, paragrafo 1, lettera b), del Regolamento 141/2000 è definita come un'affezione che comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica e che colpisce non più di cinque individui su diecimila nell'Unione nel momento in cui è presentata la domanda.

sensi del Regolamento 847/2000¹¹. Per ottenere l'AIC a livello nazionale, la domanda, oltre a venire presentata all'autorità competente dello Stato Membro interessato ai sensi dell'articolo 6 della Direttiva 2001/83¹², deve includere anche un riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) contenente una serie di informazioni sul medicinale, quali le indicazioni terapeutiche, la posologia e le modalità di somministrazione per adulti e, qualora necessario, per i pazienti pediatrici, nonché la data di ultima revisione del testo del RCP¹³. Il Tribunale ha al riguardo concluso che l'uso di un medicinale al di fuori del perimetro del suo RCP non può considerarsi autorizzato e non può costituire un "metodo soddisfacente" ai sensi dell'articolo 3, paragrafo 1, lettera b), del Regolamento 141/2000. Questa conclusione è rafforzata anche dalla

Comunicazione della Commissione del 2016, che al punto B.4 prevede che un 'uso *off-label*' non può venire considerato un metodo soddisfacente¹⁴.

Per quanto riguarda invece la verifica del metodo esistente che riguarda la stessa affezione coperta dal medicinale orfano candidato, occorre prendere in considerazione l'insieme degli elementi essenziali che disciplinano l'uso autorizzato del metodo esistente come definiti nel suo RCP. Il Tribunale ha evidenziato che il RCP di un medicinale può essere interpretato solo in senso stretto. Infatti, prima di rilasciare un'AIC, anche in sede di variazione o estensione di un'AIC esistente, l'autorità competente deve assicurarsi che il beneficio connesso all'efficacia del medicinale

¹¹ 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 «clinicamente superiore», GUUE L 103 del 28.4.2000.

L'articolo 2 del Regolamento 847/2000, intitolato "Criteri per l'assegnazione della qualifica", al paragrafo 3, intitolato "Esistenza di altri metodi di diagnosi, profilassi o terapia", secondo comma, lettera a), dispone: "... Per dimostrare, ai sensi dell'articolo 3, paragrafo 1, lettera b), del regolamento (CE) n. 141/2000, che non esistono metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia dell'affezione in questione, oppure che, se esistono, il medicinale in questione avrà effetti benefici significativi per le persone colpite da tale affezione, valgono le seguenti regole:

a) è chiesta la presentazione di dati dettagliati sui metodi di diagnosi, profilassi o terapia per l'affezione in questione esistenti ed autorizzati nella Comunità, con rinvio alla letteratura medico-scientifica o ad altre informazioni in materia. Tali dati possono comprendere medicinali già autorizzati, dispositivi medici o altri metodi di diagnosi, prevenzione o terapia in uso nella Comunità..."

¹² Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, GUUE L 311 del 28.11.2001.

L'articolo 6 della Direttiva 2001/83 dispone: "... 1. Nessun medicinale può essere immesso in commercio in uno Stato membro senza un'autorizzazione all'immissione in commercio delle autorità competenti di detto Stato membro rilasciata a norma della presente direttiva oppure senza un'autorizzazione a norma del regolamento (CEE) n. 2309/93.

2. L'autorizzazione di cui al paragrafo 1 è richiesta anche per i generatori di radionuclidi, i kits di radionuclidi e i radiofarmaci precursori di radionuclidi, nonché per i radiofarmaci preparati industrialmente..."

¹³ L'articolo 8 della Direttiva 2001/83, al paragrafo 3, lettera j), dispone: "... La domanda è corredata delle informazioni e dei documenti seguenti, presentati in conformità dell'allegato I: (...)

j) il riassunto delle caratteristiche del prodotto redatto conformemente all'articolo 11, uno o più campioni o esemplari dell'imballaggio esterno e del confezionamento primario della specialità medicinale nonché il foglietto illustrativo..."

¹⁴ Il punto B.4 della Comunicazione della Commissione del 2016, intitolato "Il metodo soddisfacente autorizzato nell'Unione", al comma 3 e 4, dispone: "... I medicinali presi in considerazione dovrebbero (...) essere autorizzati per il trattamento della patologia in quanto tale o, almeno, servire a trattare esattamente la stessa sintomatologia.

Tutti i riferimenti a un medicinale autorizzato devono limitarsi ai termini dell'[AIC]. Pertanto un medicinale somministrato o applicato al di fuori delle indicazioni contenute nel riassunto approvato delle caratteristiche del prodotto (uso "off-label") non può essere considerato un metodo soddisfacente ai fini dell'articolo 3, paragrafo 1, lettera b)..."

prevalga sui rischi potenziali¹⁵. Inoltre, l'articolo 6, paragrafo 1, secondo comma del Regolamento 141/2000 richiede che le variazioni ed estensioni di un'AIC esistente siano autorizzate o siano incluse nell'AIC iniziale e che il titolare di un medicinale già autorizzato debba aggiornare le informazioni sul medicinale tenendo conto delle conoscenze scientifiche più recenti¹⁶.

In terzo luogo, il Tribunale ha precisato che, quando il medicinale oggetto della domanda di AIC come medicinale orfano è destinato alla diagnosi, alla prevenzione o alla terapia di affezioni o di categorie di pazienti per le quali, almeno in parte, i medicinali di riferimento non sono autorizzati secondo i rispettivi RCP, questi ultimi medicinali non possano essere considerati "metodi soddisfacenti" per tali affezioni o tali categorie di pazienti. L'esclusione di un medicinale candidato dai benefici previsti dal Regolamento 141/2000 a causa dell'esistenza di metodi soddisfacenti solo per una parte delle affezioni rare contemplate da quest'ultimo è contrario all'obiettivo di incentivo per la ricerca, lo

sviluppo e l'immissione in commercio di medicinali destinati a trattare tali affezioni¹⁷.

Inoltre, l'articolo 7, paragrafo 3, del Regolamento 141/2000¹⁸ consente, in fase di rilascio dell'AIC, di tenere conto di ipotesi di sovrapposizione parziale con l'AIC di altri medicinali. In tal modo, un medicinale può essere, in linea di principio, qualificato come medicinale orfano per le indicazioni terapeutiche che soddisfano i criteri per l'assegnazione della qualifica di cui all'articolo 3 del Regolamento 141/2000. Per le indicazioni per le quali non soddisfa i criteri di cui all'articolo 3 di tale regolamento, può essere concessa un'AIC distinta, al di fuori dell'ambito di applicazione del Regolamento 141/2000.

Nel caso di specie, in base al RCP del *Trecondi-Treosulfan*, il *Treosulfan* in combinazione con la fludarabina è indicato come parte della terapia di condizionamento precedente ad un

¹⁵ Il considerando 7 della Direttiva 2001/83 dispone: "... I concetti di nocività e di effetto terapeutico possono essere esaminati solo in relazione reciproca e hanno soltanto un significato relativo, da valutare in base al grado di sviluppo della scienza e tenendo conto della destinazione del medicinale; i documenti e le informazioni da presentare a corredo della domanda d'autorizzazione all'immissione in commercio devono dimostrare che il beneficio connesso all'efficacia del medicinale prevale sui rischi potenziali...".

L'articolo 26 della Direttiva 2001/83 dispone: "... L'autorizzazione all'immissione in commercio è rifiutata quando dopo verifica delle informazioni e dei documenti elencati all'articolo 8 e all'articolo 10, paragrafo 1, risulti quanto segue:

a) il medicinale è nocivo nelle normali condizioni d'impiego, oppure
b) l'effetto terapeutico del medicinale manca o è stato insufficientemente giustificato dal richiedente, oppure
c) il medicinale non presenta la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata.

L'autorizzazione è ugualmente rifiutata qualora la documentazione e le informazioni presentate a corredo della domanda non siano conformi all'articolo 8 e all'articolo 10, paragrafo 1...".

¹⁶ L'articolo 23 della Direttiva 2001/83 dispone: "... Dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare tiene conto dei progressi scientifici e tecnici nei metodi di fabbricazione e di controllo di cui all'articolo 8, paragrafo 3, lettera d) e h), ed introduce le modificazioni necessarie affinché il medicinale sia fabbricato e controllato in base a metodi scientifici generalmente accettati. Tali modificazioni devono essere approvate dalle autorità competenti dello Stato membro interessato...".

¹⁷ L'articolo 1 del Regolamento 141/2000 dispone: "... Scopo del presente regolamento è di istituire una procedura comunitaria per l'assegnazione della qualifica di medicinali orfani e di offrire incentivi per la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio dei medicinali orfani così qualificati...".

¹⁸ L'articolo 7 del Regolamento 141/2000, intitolato "Autorizzazione comunitaria di immissione in commercio", al paragrafo 3, dispone: "... L'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale orfano è riferita esclusivamente alle indicazioni terapeutiche che soddisfano i criteri di cui all'articolo 3. Ciò non esclude la possibilità di richiedere, per indicazioni che esulano dal campo di applicazione del presente regolamento, un'autorizzazione all'immissione in commercio distinta...".

trapianto allogenico di CSE¹⁹ nei pazienti adulti colpiti da patologie maligne e benigne e nei pazienti pediatrici di età superiore a un mese affetti da patologie maligne. Secondo il Tribunale, il termine “terapia di condizionamento” designa la terapia precedente al trapianto di cellule staminali, che ha come obiettivo l’induzione di una soppressione immunitaria nel paziente, efficacia anti-leucemica e induzione di soppressione midollare²⁰.

A seguito di un confronto tra le RCP dei medicinali in causa, il Tribunale ha dedotto delle differenze manifeste, rilevando che il *Trecondi-Treosulfan* è indicato per la terapia precedente ad un trapianto allogenico di CSE nei pazienti pediatrici di età superiore a un mese affetti da patologie maligne. Per contro, i medicinali a base di melfalan sono indicati nei pazienti pediatrici affetti dal solo neuroblastoma.

Per quanto riguarda il confronto tra il *Trecondi-Treosulfan* e i medicinali a base di ciclofosfamide, il Tribunale ha rilevato che, a differenza di quanto si apprende dal RCP del *Trecondi-Treosulfan*, essi sono indicati per il “condizionamento precedente al trapianto di midollo osseo” in alcune patologie tassativamente elencate, oltre che per il trattamento chemioterapico di determinate altre affezioni. Inoltre, mentre il RCP dei medicinali a base di ciclofosfamide menzionano unicamente il trattamento del rhabdomyosarcoma nei pazienti

pediatrici, il RCP del *Trecondi-Treosulfan* riguarda tutte le patologie maligne nei pazienti pediatrici di età superiore a un mese.

Nonostante il Tribunale affermi l’esistenza di una sovrapposizione parziale tra le affezioni e le popolazioni coperte dai medicinali a confronto, esso conclude però che il RCP del *Trecondi-Treosulfan* contempla patologie e popolazioni non coperte dai RCP dei medicinali a base di melfalan e di ciclofosfamide, i quali non possono quindi essere considerati metodi soddisfacenti ai sensi dell’articolo 3, paragrafo 1, lettera b) del Regolamento 141/2000.

Pertanto, avendo accolto il primo ed il secondo motivo del ricorso, il Tribunale non ha ritenuto necessario esaminare il quarto ed il quinto motivo.

Alla luce di quanto precede, il Tribunale ha statuito che:

“1. L’articolo 5 della decisione di esecuzione C(2019) 4858 (final) della Commissione europea, del 20 giugno 2019, che autorizza l’immissione in commercio del medicinale per uso umano *Trecondi-Treosulfan*, è annullato.

2. La Commissione è condannata alle spese, comprese quelle afferenti al procedimento sommario”.

¹⁹ Il Tribunale rileva che il termine trapianto di CSE designa il trasferimento di cellule staminali del sangue da un donatore a un ricevente, realizzato nel caso di malattie ematologiche maligne riguardanti il sistema ematopoietico del paziente nonché nel caso di alcune affezioni benigne.

²⁰ Si veda il punto 71 della sentenza.



Roberto A. Jacchia

PARTNER



r.jacchia@dejalex.com



+39 02 72554.1



Via San Paolo 7
20121 - Milano



Esmeralda Dedej

ASSOCIATE



e.dedej@dejalex.com



+32 (0)26455670



Chaussée de La Hulpe 187
1170 - Bruxelles

MILANO

Via San Paolo, 7 · 20121 Milano, Italia
T. +39 02 72554.1 · F. +39 02 72554.400
milan@dejalex.com

ROMA

Via Vincenzo Bellini, 24 · 00198 Roma, Italia
T. +39 06 809154.1 · F. +39 06 809154.44
rome@dejalex.com

BRUXELLES

Chaussée de La Hulpe 187 · 1170 Bruxelles, Belgique
T. +32 (0)26455670 · F. +32 (0)27420138
brussels@dejalex.com

MOSCOW

Ulitsa Bolshaya Ordynka 37/4 · 119017, Moscow, Russia
T. +7 495 792 54 92 · F. +7 495 792 54 93
moscow@dejalex.com

