



Medicinali per uso umano. Il Tribunale dell'Unione si pronuncia sulla possibilità delle modifiche successive in senso limitativo di un'autorizzazione all'immissione in commercio

📅 07/01/2021

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

Roberto A. Jacchia
Marco Stillo

In data 23 settembre 2020, il Tribunale dell'Unione Europea si è pronunciato nella Causa T-472/19, *BASF AS contro Commissione europea*, sulla richiesta di

annullamento presentata dalla *BASF AS* ("BASF") in merito alla Decisione della Commissione C(2019) 4336 final del 6 giugno 2019¹ riguardante, nel quadro dell'articolo 31 della Direttiva 2001/83/CE² del Parlamento europeo e

¹ Commission implementing Decision C(2019) 4336 final of 06.06.2019 concerning, in the framework of Article 31 of Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, the marketing authorisations of medicinal products for human use containing "Omega-3 acid ethyl esters" for oral use in secondary prevention after myocardial infarction.

² 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 31



del Consiglio, le autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) dei medicinali per uso umano contenenti "esteri etilici di acidi omega-3" per uso orale nella prevenzione secondaria in seguito all'infarto miocardico.

In data 15 marzo 2018, la Svezia si era rivolta all'Agenzia europea per i medicinali (*European Medicines Agency*, EMA) per evidenziare che, secondo studi clinici recenti, non era stato dimostrato alcun beneficio ascrivibile ai medicinali per uso umano contenenti esteri etilici di acidi omega-3, approvati nel 2001 con indicazione terapeutica nel trattamento di prevenzione secondaria in seguito ad un infarto miocardico. In data 13 dicembre

2018, il Comitato per i medicinali per uso umano (*Committee for Medical Products for Human Use*, CHMP)³ aveva adottato un parere in cui si concludeva in senso sfavorevole quanto al rapporto rischio-beneficio di tali medicinali. Tale parere era stato confermato in data 28 marzo 2019 ad esito di riesame a richiesta presentata dai titolari delle diverse AIC interessanti il medicinale, tra cui la BASF⁴.

In data 6 giugno 2019 la Commissione aveva adottato la Decisione C (2019) 4336 final, in cui si stabiliva che gli Stati Membri dovevano modificare le AIC per i medicinali per uso umano contenenti esteri etilici acidi omega-3⁵ rimuovendo

della Direttiva dispone: "... *In casi particolari aventi interesse comunitario, gli Stati membri o la Commissione oppure il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio possono adire il comitato ai fini dell'applicazione della procedura di cui all'articolo 32 prima che sia stata presa una decisione sulla domanda, la sospensione o la revoca di un'autorizzazione, oppure su qualsiasi altra modificazione delle condizioni di autorizzazione rivelatasi necessaria in particolare per tener conto delle informazioni raccolte conformemente al titolo IX.*

Lo Stato membro interessato o la Commissione specificano chiaramente la questione sottoposta al parere del comitato e ne informano il titolare dell'autorizzazione.

Gli Stati membri e il titolare dell'autorizzazione trasmettono al comitato tutte le informazioni disponibili riguardanti la questione..."

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 30.04.2004*. L'articolo 5 del Regolamento dispone: "... *È istituito un comitato per i medicinali per uso umano. Il comitato fa parte dell'agenzia.*

Senza pregiudizio dell'articolo 56 e di altre competenze eventualmente attribuitegli dal diritto comunitario, il comitato per i medicinali per uso umano ha il compito di formulare il parere dell'agenzia su qualsiasi problema di ammissibilità dei fascicoli presentati secondo la procedura centralizzata, di rilascio, modificazione, sospensione o revoca di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale per uso umano, secondo le disposizioni del presente titolo, nonché di farmacovigilanza.

Su richiesta del direttore esecutivo dell'agenzia o del rappresentante della Commissione, il comitato per i medicinali per uso umano formula inoltre pareri su questioni scientifiche concernenti la valutazione dei medicinali per uso umano. Il comitato tiene debitamente conto delle richieste di parere degli Stati membri. Il comitato emette un parere anche ogniqualvolta vi siano divergenze nella valutazione dei medicinali attraverso la procedura del mutuo riconoscimento. I pareri del comitato sono resi accessibili al pubblico..."

⁴ L'articolo 32 della Direttiva 2001/83 al paragrafo 4 dispone: "... *L'Agenzia informa immediatamente il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio se dal parere del comitato risulta una delle seguenti circostanze: - la domanda non è conforme ai criteri di autorizzazione,*

- il riassunto delle caratteristiche del prodotto presentato dal richiedente a norma dell'articolo 11 deve essere modificato,

- l'autorizzazione deve essere subordinata a determinate condizioni, con riferimento alle condizioni considerate fondamentali per l'uso sicuro ed efficace del medicinale, inclusa la farmacovigilanza,

- un'autorizzazione all'immissione in commercio deve essere sospesa, modificata o revocata. Entro quindici giorni dalla ricezione del parere il titolare dell'autorizzazione può comunicare per iscritto all'Agenzia che intende presentare ricorso. In tal caso egli trasmette all'Agenzia una motivazione particolareggiata del suo ricorso entro sessanta giorni dalla ricezione del parere. Entro sessanta giorni dalla ricezione dei motivi del ricorso, il comitato decide se rivedere il proprio parere e le conclusioni sul ricorso devono essere allegate alla relazione di valutazione di cui al paragrafo 5..."

⁵ Tra i medicinali menzionati nella decisione vi erano, in particolare, *Omacor*, *Zodin* e *Dualtis*.

le indicazioni relative al loro uso orale nella prevenzione secondaria a seguito di infarto miocardico. In data 9 luglio 2019 la BASF aveva presentato ricorso al Tribunale domandando l'annullamento della decisione della Commissione, deducendo due motivi.

Con il primo motivo, la BASF sosteneva che la Decisione C (2019) 4336 final era priva di una valida base giuridica. Più particolarmente, secondo la ricorrente, la Commissione aveva omesso di dimostrare che il medicinale *Omacor* fosse privo di effetto terapeutico, che il rapporto rischio-beneficio non fosse positivo e che esso non avesse la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata. La Decisione C (2019) 4336 final avrebbe violato, inoltre, il principio secondo cui sussiste una presunzione di positività del rapporto rischio-beneficio, e dunque, dell'efficacia terapeutica dell'*Omacor*, spettando alla Commissione dimostrare che i dati clinici disponibili erano invece tali da rovesciare tale presunzione.

Il Tribunale ha preliminarmente ricordato che le condizioni di modifica, sospensione o revoca di un'AIC ai sensi dell'articolo 116 della Direttiva 2001/83⁶ sono alternative e non cumulative⁷, e devono essere interpretate conformemente al principio secondo cui la tutela della salute deve assumere

importanza preponderante rispetto alle considerazioni economiche⁸. Il principio di precauzione, inoltre, autorizza le autorità competenti, in caso di incertezza, ad adottare misure protettive appropriate al fine di prevenire rischi potenziali per la sanità pubblica, la sicurezza e l'ambiente, senza dover attendere che siano dimostrate la realtà e la gravità di tali rischi⁹ o, per quanto riguarda il riesame di un'AIC, senza attendere che essi si materializzino a danno dei pazienti. Di conseguenza, i rischi per la salute che i motivi di cui all'articolo 116, primo comma, della Direttiva 2001/83 hanno lo scopo di prevenire non devono necessariamente avere carattere attuale, essendo sufficiente la loro potenzialità¹⁰.

Pur spettando all'autorità competente il compito di stabilire se le condizioni relative alla revoca, sospensione o modifica di un'AIC sono rispettate¹¹, la Commissione può limitarsi a fornire indizi seri e concludenti che, senza eliminare l'incertezza scientifica, consentano ragionevolmente di dubitare dell'innocuità del medicinale di cui si tratta, del suo effetto terapeutico, dell'esistenza di un rapporto rischi/benefici favorevole o della composizione qualitativa e quantitativa dichiarata¹². L'adozione di una decisione di modifica, sospensione o revoca dell'AIC di un medicinale, tuttavia, è

⁶ L'articolo 116 della Direttiva 2001/83 dispone: "... Le autorità competenti degli Stati membri sospendono o revocano l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale, allorché risulti che il medicinale è nocivo nelle normali condizioni d'impiego, allorché l'effetto terapeutico sia assente, o allorché il medicinale non abbia la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata. L'effetto terapeutico è assente quando risulta che il medicinale non permette di ottenere risultati terapeutici. L'autorizzazione viene sospesa o revocata anche ove si riscontri che le informazioni presenti nel fascicolo a norma dell'articolo 8, dell'articolo 10, paragrafo 1, e dell'articolo 11 sono errate o non sono state modificate in conformità dell'articolo 23, o quando non sono stati eseguiti i controlli di cui all'articolo 112...".

⁷ Tribunale 19.09.2019, Causa T-783/17, *GE Healthcare c. Commissione*, punto 44; Tribunale 11.12.2014, Causa T-189/13, *PP Nature-Balance Lizenz/Commissione*, punto 41.

⁸ Tribunale 19.09.2019, Causa T-783/17, *GE Healthcare c. Commissione*, punto 44; CGUE 19.04.2012, Causa C-221/10 P, *Artegodan/Commissione*, punto 99.

⁹ Tribunale 19.09.2019, Causa T-783/17, *GE Healthcare c. Commissione*, punto 45; CGUE 03.12.2015, Causa C-82/15 P, *PP Nature-Balance Lizenz c. Commissione*, punto 21.

¹⁰ Tribunale 19.09.2019, Causa T-783/17, *GE Healthcare c. Commissione*, punto 46; CGUE 10.04.2014, Causa C-269/13 P, *Acino/Commissione*, punto 59.

¹¹ Tribunale 19.09.2019, Causa T-783/17, *GE Healthcare c. Commissione*, punto 47; Tribunale 07.03.2013, Causa T-539/10, *Acino/Commissione*, punto 79.

¹² Tribunale 19.09.2019, Causa T-783/17, *GE Healthcare c. Commissione*, punto 48; Tribunale 07.03.2013, Causa T-539/10, *Acino/Commissione*, punto 66.

giustificata solo se è suffragata da dati scientifici o clinici oggettivi e nuovi¹³. A tale scopo, l'autorità competente è tenuta ad indicare le principali relazioni e perizie scientifiche sulle quali si fonda e a precisare, in caso di notevoli divergenze, i motivi per i quali essa si discosta dalle conclusioni delle relazioni o perizie prodotte dalle imprese interessate¹⁴.

I medicinali contenenti esteri etilici di acidi omega-3 avevano ottenuto un'AIC nel 2001 sulla base dei risultati di uno studio intitolato GISSI-Prevenzione¹⁵, secondo il quale l'efficacia del trattamento, sebbene modesta, era stata comunque considerata sufficiente. Negli anni successivi, tuttavia, erano state condotte diverse ulteriori sperimentazioni cliniche, dalle quali è stato possibile estrarre ed utilizzare nuovi dati sull'efficacia del trattamento con omega-3 nella prevenzione secondaria post-infarto. Più particolarmente, il rapporto rischio-beneficio rispetto agli esteri etilici di acidi omega-3 è risultato ora sfavorevole a seguito di questi nuovi studi che, attraverso una metodologia più rigorosa, sono giunti ad una conclusione diversa rispetto a quella dello studio GISSI-Prevenzione. Diversamente da quanto sostenuto dalla BASF, pertanto, la modifica dell'AIC per gli esteri etilici di acidi omega-3 non avrebbe dovuto essere contestata sulla base di una supposta "debolezza" dei risultati dello studio GISSI-Prevenzione, e bensì di nuovi dati che positivamente dimostrino i benefici degli esteri etilici di acidi omega-3.

Poiché, tuttavia, i risultati del c.d. "*OMEGA trial*"¹⁶, su cui si sono basati sia il CHMP che la Commissione, hanno evidenziato la mancanza di efficacia degli omega-3 nel prevenire tanto la mortalità dei pazienti quanto il verificarsi di ulteriori eventi cerebrovascolari e cardiovascolari, la Commissione non è incorsa in alcun errore di valutazione nel ritenere che il nuovo *trial* non aveva

consentito di confermare i risultati dello studio GISSI-Prevenzione o di stabilire l'efficacia dei medicinali contenenti esteri etilici di acidi omega-3 nella prevenzione secondaria a seguito di un infarto miocardico. Di conseguenza, non può venire accolta la tesi della BASF che si limita a sostenere che l'*OMEGA trial* e l'insieme dei nuovi dati su cui la Commissione si era basata per adottare la Decisione C (2019) 4336 final non erano sufficienti, senza fornire prove conclusive dell'efficacia dell'*Omacor* nella prevenzione dell'infarto miocardico. Poiché il sindacato giurisdizionale del Tribunale concerne soltanto la legittimità dell'esame del CHMP e la coerenza intrinseca delle motivazioni, la BASF non può limitarsi ad affermazioni vaghe sulla non attendibilità di uno studio, dovendo al contrario dimostrare il *deficit* di coerenza del parere del CHMP in relazione a tale studio, oppure che quest'ultimo manca di valore probatorio o pertinenza ai fini del riesame dell'AIC precedentemente concessa.

Contrariamente alla tesi della BASF secondo cui il CHMP non poteva fornire un parere *ex post facto* nell'ambito di un procedimento i cui dati scientifici erano stati ritenuti sufficienti per concedere l'AIC per l'*Omacor*, il Tribunale ha statuito che la concessione di un'AIC non può avere l'effetto di "congelare" la situazione impedendo al CHMP di rimetterla in discussione, soprattutto qualora analisi, pubblicazioni o altra documentazione successiva consentano di dimostrare che le condizioni per la sua concessione sono venute meno. Sebbene, infatti, una volta che un'AIC è stata concessa, spetti al CHMP dimostrare che il rapporto rischio-beneficio è sfavorevole, ciò non gli impedisce di trarre conclusioni diverse da quelle che avevano in origine giustificato la concessione dell'AIC oggetto di riesame. Secondo il Tribunale, inoltre, ancora una volta contrariamente a quanto affermato dalla BASF, non vi era

¹³ Tribunale 19.09.2019, Causa T-783/17, *GE Healthcare c. Commissione*, punto 49; Tribunale 11.12.2014, Causa T-189/13, *PP Nature-Balance Lizenz/Commissione*, punti 44 e 75.

¹⁴ Tribunale 11.12.2014, Causa T-189/13, *PP Nature-Balance Lizenz/Commissione*, punto 52.

¹⁵ Per ulteriori informazioni si vedano il seguente [LINK](#) nonché i punti 55-60 della sentenza.

¹⁶ Per ulteriori informazioni si vedano il seguente [LINK](#) nonché i punti 66-68 della sentenza.

alcuna discrepanza né tra la posizione della Commissione e quella enunciata nella Decisione C (2019) 4336 final, né tra quest'ultima ed il parere del CHMP¹⁷, di talché il primo motivo di ricorso veniva respinto.

Con il secondo motivo, la BASF sosteneva che, adottando la Decisione C (2019) 4336 final, la Commissione aveva violato il principio di proporzionalità, in quanto essa, non solo non era riuscita a dimostrare che l'effetto terapeutico dell'*Omacor* fosse assente e che il rapporto rischio-beneficio avesse cessato di essere positivo, e bensì avrebbe dovuto prendere in considerazione misure che potessero far fronte a siffatte preoccupazioni meno restrittive di quelle effettivamente adottate.

Il Tribunale ha preliminarmente ricordato che il principio di proporzionalità richiede che gli atti delle istituzioni europee non superino i limiti di ciò che è necessario per raggiungere gli obiettivi legittimamente perseguiti dalle norme, e che qualora sia possibile una scelta tra più misure appropriate, si deve ricorrere a quella meno restrittiva, di modo che gli inconvenienti causati ai soggetti che ne sono affetti non siano sproporzionati¹⁸. Tuttavia, qualora sia chiamata, nell'esercizio delle sue attribuzioni, a compiere valutazioni tecniche complesse, come quelle relative all'efficacia, sicurezza e qualità di un

medicinale, un'istituzione europea dispone di un ampio potere discrezionale il cui esercizio è soggetto ad un sindacato giurisdizionale limitato alla verifica se il suo operato non sia inficiato da errore manifesto o sviamento di potere, o se essa non abbia manifestamente oltrepassato i limiti di tale potere¹⁹.

Nel caso concreto, pur allegando che il CHMP aveva violato il principio di proporzionalità modificando l'AIC dell'*Omacor* rimuovendo l'indicazione per l'uso orale nella prevenzione secondaria in seguito ad un infarto miocardico, la BASF si era limitata ad invocare tale violazione senza positivamente dimostrare l'esistenza di misure meno restrittive che avrebbero potuto essere attuate in una situazione in cui il rapporto rischio-beneficio degli esteri etilici di acidi omega-3 era considerato sfavorevole. Di conseguenza, il provvedimento di modifica dell'AIC inizialmente rilasciata era da considerarsi il meno restrittivo possibile per i medicinali interessati, che possono continuare ad essere prescritti per usi diversi dalla prevenzione secondaria in seguito ad un infarto miocardico. Di talché, anche il secondo motivo di ricorso veniva respinto.

La palla passa ora alla BASF, che potrebbe decidere di impugnare la sentenza del Tribunale con appello alla Corte di Giustizia.

¹⁷ Si vedano i punti 86-93 della sentenza.

¹⁸ CGUE 05.05.1998, Causa C-180/96, *Regno Unito c. Commissione*, punto 96; CGUE 13.11.1990, Causa C-331/88, *Fedesa e altri*, punto 13.

¹⁹ CGUE 21.01.1999, Causa C-120/97, *Upjohn*, punto 34.



Roberto A. Jacchia

PARTNER

 r.jacchia@dejalex.com

 +39 02 72554.1


 Via San Paolo 7
20121 - Milano



Marco Stillo

ASSOCIATE

 m.stillo@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