



I medicinali orfani. Vent'anni di consuntivo e nuovi orizzonti

 28/01/2021

 DIRITTO EUROPEO E DELLA CONCORRENZA, FARMACEUTICO E LIFE SCIENCES, PROSPETTIVE

Roberto A. Jacchia
Marco Stillo

Introduzione

Gli enormi progressi in ambito medico-scientifico riscontrati negli anni recenti sono andati di pari passo con l'incremento esponenziale dei costi di ricerca, sviluppo e sperimentazione, e le imprese farmaceutiche hanno comprensibilmente sempre più investito in principi attivi e medicinali per il trattamento delle patologie più diffuse, e perciò destinate a grandi platee di pazienti coperti dai sistemi assicurativi e previdenziali pubblici e privati. Per contro, le patologie a bassa diffusione (c.d. malattie rare) tendono, in una prospettiva commerciale, ad essere meno attraenti perché poco remunerative

per gli investitori. Tuttavia, nelle ultime due decadi l'Unione Europea ha intrapreso diverse iniziative intese ad offrire degli incentivi specifici per stimolare la ricerca e lo sviluppo dei c.d. "medicinali orfani", appunto deputati al trattamento delle malattie rare, che diversamente l'industria farmaceutica avrebbe scarso interesse a produrre in ordinarie condizioni di mercato.

Questa linea di tendenza della legislazione riflette anche una sempre maggiore sensibilità politica nei riguardi dei diritti fondamentali dei singoli, ivi compreso il diritto alla salute consacrato nell'articolo 32 della Costituzione italiana¹ e nell'articolo 35 della Carta dei diritti

¹ L'articolo 32 della Costituzione dispone: "... La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana..."

fondamentali dell'Unione Europea², che può in ultima analisi considerarsi una declinazione del principio uguaglianza (di cui agli articoli 3 della Costituzione³ e 20 della Carta⁴).

Sotto una diversa prospettiva, guardando alla materia dei medicinali orfani all'inizio del 2021, si può proporre un'osservazione di tipo sistemico. Nelle società complesse, le situazioni e gli obiettivi di politica sanitaria possono presentare caratteristiche quantitative, che ad un certo livello di magnitudine divengono anche qualitative, e perciò strutturali, stimolando i legislatori e i regolatori ad introdurre adattamenti e risposte di natura eccezionale. Ciò vale per il "molto grande", come ad esempio è testimoniato dal continuo succedersi di legislazione straordinaria (regolatoria, ma anche antitrust e forse finanche brevettuale) per fare fronte alla smisurata domanda vaccinale e terapeutica per contrastare la pandemia del Covid-19. Ma un analogo processo può valere anche per il "molto piccolo", dove la domanda di cura delle malattie rare ha prodotto soluzioni che, per ragioni simmetriche, ancora una volta divergono dalle politiche ordinarie.

È sullo sfondo di questi scenari, che il presente lavoro si propone di fornire una visione di insieme della disciplina e della giurisprudenza europea in tema di medicinali orfani e del suo attuale stato di evoluzione.

La normativa applicabile e le Linee Guida dell'EMA e della Commissione

A livello europeo, i medicinali orfani sono disciplinati dal Regolamento (CE) n. 141/2000⁵ e dal Regolamento (CE) n. 847/2000⁶.

Ai sensi del Regolamento (CE) n. 141/2000, per "medicinale orfano" si intende un prodotto destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di un'affezione rara (ossia, che colpisce non più di 5 individui su 10.000; criterio c.d. della "prevalenza") oppure alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di un'affezione che comporta una minaccia per la vita o di un'affezione seriamente debilitante la cui commercializzazione, in mancanza di incentivi, non sarebbe sufficientemente redditizia da compensare l'investimento realizzato (criterio c.d. della "remunerazione insufficiente rispetto all'investimento"), in ambedue i casi, a condizione che nell'Unione non esista una terapia soddisfacente per l'affezione in questione (criterio c.d. della "modalità non soddisfatta") oppure, in caso contrario, il medicinale in questione avrà effetti benefici significativi per le persone colpite da tale affezione (criterio c.d. del "beneficio significativo")⁷.

² L'articolo 35 della Carta, intitolato "Protezione della salute", dispone: "... Ogni persona ha il diritto di accedere alla prevenzione sanitaria e di ottenere cure mediche alle condizioni stabilite dalle legislazioni e prassi nazionali. Nella definizione e nell'attuazione di tutte le politiche ed attività dell'Unione è garantito un livello elevato di protezione della salute umana...".

³ L'articolo 3 della Costituzione al paragrafo 1 dispone: "... Tutti i cittadini hanno pari dignità sociale e sono eguali davanti alla legge, senza distinzione di sesso, di razza, di lingua, di religione, di opinioni politiche, di condizioni personali e sociali...".

⁴ L'articolo 20 della Carta, intitolato "Uguaglianza davanti alla legge", dispone: "... Tutte le persone sono uguali davanti alla legge...".

⁵ 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*.

⁶ 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 28.04.2000*.

⁷ L'articolo 3 del Regolamento (CE) n. 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:

Tali criteri sono stati sviluppati ulteriormente dal Regolamento (CE) n. 847/2000 di applicazione, oltre che da un'apposita Comunicazione della Commissione⁸.

Più particolarmente:

- nel caso dei medicinali orfani destinati alla profilassi, il calcolo della prevalenza delle persone colpite dall'affezione dovrebbe basarsi sulla popolazione cui tale

prodotto verrebbe prevedibilmente somministrato su base annuale, presentando la documentazione stabilita dall'articolo 2, paragrafo 1, del Regolamento (CE) n. 847/2000⁹;

- la potenziale redditività dell'investimento va valutata sulla base di tutti i costi di sviluppo passati e futuri e delle entrate previste, presentando la documentazione stabilita dall'articolo 2, paragrafo 2, del Regolamento (CE) n. 847/2000¹⁰;

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...”.

⁸ Com. Comm. C(2016) 7253 final del 18.11.2016, Comunicazione della Commissione sull'applicazione degli articoli 3, 5 e 7 del regolamento (CE) n. 141/2000 concernente i medicinali orfani.

⁹ L'articolo 2 del Regolamento (CE) n. 847/2000, intitolato “Criteri per l'assegnazione della qualifica”, al paragrafo 1 dispone: “... Per constatare, ai sensi dell'articolo 3, paragrafo 1, lettera a), primo comma del regolamento (CE) n. 141/2000, che un medicinale è destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di un'affezione che comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica e che colpisce non più di cinque individui su diecimila nella Comunità, si applicano le seguenti disposizioni specifiche e occorre presentare la seguente documentazione, conformemente alle linee direttrici predisposte ai sensi dell'articolo 5, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 141/2000:

a) la documentazione deve comprendere riferimenti autorevoli allegati, se disponibili, comprovanti che la malattia o affezione per la quale è prevista la somministrazione del medicinale colpisce non più di cinque individui su diecimila nella Comunità all'epoca in cui è presentata la domanda di qualifica;

b) i dati devono comprendere una descrizione dettagliata dell'affezione da curare, supportata dalla letteratura scientifica o medica comprovante che essa comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica;

c) la documentazione presentata dallo sponsor deve comprendere o fare rinvio ad un'analisi della letteratura scientifica in materia e fornire informazioni tratte dalle specifiche banche dati della Comunità, ove esistano; se nella Comunità non sono disponibili banche dati, è ammesso il rinvio a banche dati di paesi terzi, a condizione di apportare le pertinenti estrapolazioni;

d) una dichiarazione che indichi se la malattia o affezione è stata oggetto di altre attività comunitarie relative alle malattie rare. Nel caso di malattie o affezioni studiate nell'ambito di progetti sovvenzionati dalla Comunità e finalizzati ad approfondire le conoscenze sulle malattie rare, è chiesta la presentazione di una sintesi di tali informazioni, comprendente in particolare i dati analitici relativi alla prevalenza della malattia o affezione in questione...”.

¹⁰ L'articolo 2 del Regolamento (CE) n. 847/2000 al paragrafo 2 dispone: “... Per constatare, ai sensi dell'articolo 3, paragrafo 1, lettera a), primo comma, del regolamento (CE) n. 141/2000, che un medicinale è destinato alla diagnosi, alla profilassi o alla terapia di un'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 del medicinale all'interno della Comunità sia sufficientemente redditizia da giustificare l'investimento necessario, si applicano le seguenti disposizioni specifiche e occorre presentare la seguente documentazione, conformemente alle linee direttrici predisposte ai sensi dell'articolo 5, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 141/2000:

- per quanto riguarda la nozione di “metodo soddisfacente”, il Regolamento (CE) n. 847/2000 impone allo *sponsor* di fornire dati dettagliati sui metodi di diagnosi, profilassi o terapia per l'affezione in questione esistenti ed autorizzati nell'Unione, nonché di motivare perché gli stessi non siano ritenuti soddisfacenti¹¹. Come specificato dalla Comunicazione, inoltre, nel momento in cui è concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) conformemente alla legislazione europea¹², un prodotto è reputato costituire un “metodo soddisfacente”;
- per “beneficio significativo” si intende “*un miglioramento sostanziale delle condizioni del paziente dal punto di vista clinico o dal punto di vista della cura generale*”¹³, ciò che può venire dimostrato, tra le altre cose, secondo le indicazioni riportate nella Comunicazione.

La designazione di farmaco orfano è rilasciata dal Comitato per i medicinali orfani (*Committee for Orphan Medicinal*

- a) i dati devono comprendere una descrizione dettagliata dell'affezione in questione, supportata da letteratura medico-scientifica comprovante che essa comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica;
- b) la documentazione presentata dallo sponsor deve comprendere dati sulla totalità dei costi sostenuti dallo sponsor per lo sviluppo del medicinale;
- c) la documentazione fornita deve comprendere l'elenco degli eventuali finanziamenti, incentivi fiscali o altre risorse a copertura dei costi percepiti in ambito comunitario o extra-comunitario;
- d) nei casi in cui il medicinale è già autorizzato per altre indicazioni o sono allo studio una o più indicazioni diverse, deve essere fornita una chiara spiegazione, corredata della relativa documentazione d'appoggio, del metodo usato per imputare i costi di sviluppo alle diverse indicazioni;
- e) deve essere fornito un prospetto, corredata della relativa documentazione d'appoggio, di tutti i costi di sviluppo che lo sponsor prevede di sostenere dopo la presentazione della domanda di assegnazione della qualifica;
- f) deve essere fornito un prospetto, corredata della relativa documentazione d'appoggio, di tutti i costi di produzione e commercializzazione che lo sponsor ha sostenuto in passato e prevede di sostenere nei primi dieci anni di autorizzazione del medicinale;
- g) una stima, corredata della relativa documentazione d'appoggio, dei proventi che lo sponsor prevede di trarre dalla vendita del medicinale nella Comunità nei primi dieci anni di autorizzazione;
- h) tutti i dati relativi a costi e proventi devono essere determinati in base a principi contabili generalmente accettati e certificati da un esperto contabile registrato nella Comunità;
- i) la documentazione fornita deve comprendere informazioni su prevalenza ed incidenza nella Comunità dell'affezione per la quale è prevista la somministrazione del medicinale all'epoca in cui è presentata la domanda di qualifica...”.

¹¹ L'articolo 2 del Regolamento (CE) n. 847/2000 al paragrafo 3 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;
- b) è chiesto di motivare perché i metodi di cui alla lettera a) non sono ritenuti soddisfacenti, oppure
- c) di motivare l'assunto che il medicinale per cui si richiede la qualifica avrà effetti benefici significativi per le persone colpite dall'affezione...”.

¹² 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 36 del 30.04.2004.

¹³ L'articolo 3 del Regolamento (CE) n. 847/2000, intitolato “Definizioni”, al punto 2 stabilisce: “... Ai fini dell'attuazione dell'articolo 3 del regolamento (CE) n. 141/2000 concernente i medicinali orfani, vale la seguente definizione:

- per “beneficio significativo” si intende un miglioramento sostanziale delle condizioni del paziente dal punto di vista clinico o dal punto di vista della cura generale...”.

Products, COMP)¹⁴ dell'Agenzia europea per i medicinali (*European Medicines Agency, EMA*) che emette un parere entro 90 giorni dal ricevimento di una domanda correttamente presentata¹⁵. Tuttavia, qualora il COMP non ritenga la domanda conforme ai criteri di cui all'articolo 3, paragrafo 1, del Regolamento (CE) n. 141/2000, l'EMA informa immediatamente lo *sponsor*, che può presentare le proprie integrazioni e motivazioni entro 90 giorni dal ricevimento di tale parere. Dopodiché, l'EMA trasmette il parere definitivo del COMP alla Commissione, che adotta una decisione entro 30 giorni dalla data del suo ricevimento¹⁶. Il medicinale in questione è iscritto nel Registro comunitario dei medicinali orfani¹⁷,

mentre spetta allo *sponsor* presentare ogni anno all'EMA una relazione sul suo stato di sviluppo. A questo punto, può venire presentata una domanda per ottenere la relativa AIC del medicinale orfano, che verrà valutata dal Comitato per i medicinali per uso umano (*Committee for Medical Products for Human Use, CHMP*)¹⁸ secondo la procedura centralizzata, con possibilità di ottenere anche un'AIC condizionata (*Conditional Marketing Authorization, CMA*)¹⁹.

I medicinali qualificati come orfani possono beneficiare di diversi incentivi quali, tra gli altri, l'assistenza per l'elaborazione di protocolli²⁰, la procedura di AIC centralizzata, finanziamenti

¹⁴ L'articolo 4 del Regolamento (CE) n. 141/2000, intitolato "Comitato per i medicinali orfani", al paragrafo 2 dispone: "... Il comitato ha i seguenti compiti:

a) esaminare le domande di assegnazione della qualifica di medicinale orfano ad un medicinale, presentate al comitato in applicazione del presente regolamento;

b) consigliare la Commissione sull'istituzione e l'attuazione di una politica in materia di medicinali orfani per l'Unione europea;

c) assistere la Commissione nell'ambito delle discussioni internazionali su questioni relative ai medicinali orfani e nell'ambito delle relazioni con le associazioni che sostengono i pazienti;

d) assistere la Commissione nell'elaborazione di linee direttrici dettagliate..."

¹⁵ A tal proposito, la Commissione ha pubblicato delle apposite Linee guida per gli *sponsor*, disponibili al seguente [LINK](#).

¹⁶ Si veda l'articolo 5 del Regolamento (CE) n. 141/2000, intitolato "Procedura di assegnazione della qualifica e di cancellazione dal Registro".

¹⁷ Disponibile al seguente [LINK](#).

¹⁸ 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..."

¹⁹ Regolamento (CE) n. 507/2006 della Commissione, del 29 marzo 2006, relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata dei medicinali per uso umano che rientrano nel campo d'applicazione del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, *GUUE L 92 del 30.03.2006*.

²⁰ L'articolo 6 del Regolamento (CE) n. 141/2000, intitolato "Assistenza per l'elaborazione di protocolli", dispone: "... Prima di presentare una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, lo sponsor di un medicinale orfano può chiedere un parere all'Agenzia circa l'effettuazione dei diversi test e prove necessari per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale, conformemente all'articolo 51, lettera j), del regolamento (CEE) n. 2309/93.

nell'ambito del programma Orizzonte 2020 nonché una riduzione delle tasse per le attività di ricerca e sviluppo. Ma soprattutto, il titolare della AIC di un medicinale orfano può beneficiare di diritti esclusivi di commercializzazione²¹ per un termine massimo di dieci anni, che può essere ridotto a sei se, dopo cinque anni, il farmaco non è più conforme ai criteri di cui all'articolo 3 del Regolamento (CE) n. 141/2000 e se risulta che il suo rendimento è tale da non giustificare il mantenimento dell'esclusiva di mercato²². Un'AIC per un medicinale simile con le stesse indicazioni terapeutiche, tuttavia, può essere concessa qualora, alternativamente, il titolare dell'autorizzazione per il medicinale orfano originale abbia dato il proprio

consenso o non sia in grado di fornire una quantità sufficiente del medicinale in questione, oppure ancora, se il secondo richiedente dimostri che il secondo medicinale, benché simile, è più sicuro, più efficace o comunque clinicamente superiore a quello orfano già autorizzato²³.

Al fine di assistere gli *sponsor* nei complessi adempimenti prescritti per i medicinali orfani, nel corso degli anni l'EMA ha pubblicato diverse Linee guida, relative, tra le altre cose, all'assistenza per l'elaborazione di protocolli²⁴, ai criteri di revisione della designazione di medicinale orfano²⁵, ai requisiti per la procedura di AIC centralizzata²⁶, al trasferimento ad un altro *sponsor* della qualifica di medicinale orfano²⁷ e, più in

L'Agenzia istituisce una procedura per lo sviluppo dei medicinali orfani, che prevede una consulenza normativa per la definizione del contenuto della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 6 del regolamento (CEE) n. 2309/93..."

²¹ L'articolo 8 del Regolamento (CE) n. 141/2000, intitolato "Esclusiva di mercato", ai paragrafi 1-3 dispone: "... Dopo avere concesso un'autorizzazione comunitaria all'immissione in commercio di un medicinale orfano in virtù del regolamento (CEE) n. 2309/93, o dopo che tutti gli Stati membri hanno concesso un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale orfano secondo le procedure di reciproco riconoscimento di cui agli articoli 7 e 7 bis della direttiva 65/65/CEE o all'articolo 9, paragrafo 4, della direttiva 75/319/CEE del Consiglio, del 20 maggio 1975, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative ai medicinali, e fatte salve le disposizioni del diritto di proprietà intellettuale o ogni altra disposizione del diritto comunitario, la Comunità e gli Stati membri non accettano altre domande di autorizzazione, non concedono altre autorizzazioni all'immissione in commercio, né accettano richieste relative all'estensione di autorizzazioni all'immissione in commercio, esistenti per medicinali analoghi, con le stesse indicazioni terapeutiche per un periodo di dieci anni.

Tale periodo può tuttavia essere ridotto a sei anni se, alla scadenza del quinto anno, risulta che il medicinale in questione non è più conforme ai criteri di cui all'articolo 3 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. A tal fine, uno Stato membro informa l'Agenzia che il criterio in base al quale è concessa l'esclusiva di mercato potrebbe non essere rispettato; a seguito di ciò l'Agenzia avvia la procedura definita nell'articolo 5. Lo sponsor fornisce all'Agenzia le informazioni necessarie al riguardo.

In deroga al paragrafo 1 e fatte salve la normativa in materia di proprietà intellettuale e le pertinenti disposizioni del diritto comunitario, può essere concessa un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale simile con le stesse indicazioni terapeutiche qualora:

a) il titolare dell'autorizzazione per il medicinale orfano originale abbia dato il proprio consenso al secondo richiedente, oppure

b) il titolare dell'autorizzazione per il medicinale orfano originale non sia in grado di fornire una quantità sufficiente del medicinale in questione, oppure

c) il secondo richiedente dimostri nella sua domanda che il secondo medicinale, benché simile al medicinale orfano già autorizzato, è più sicuro, più efficace o comunque clinicamente superiore..."

²² A tal proposito, la Commissione ha pubblicato delle Linee guida interpretative, disponibili al seguente [LINK](#).

²³ Anche questi criteri sono stati chiariti dalla Commissione attraverso delle Linee guida, disponibili al seguente [LINK](#). Per ulteriori informazioni, inoltre, si veda il nostro precedente contributo, disponibile al seguente [LINK](#).

²⁴ Per consultare la versione più aggiornata del documento si veda il seguente [LINK](#).

²⁵ Per consultare la versione più aggiornata del documento si veda il seguente [LINK](#).

²⁶ Per consultare la versione più aggiornata del documento si veda il seguente [LINK](#).

²⁷ Per consultare la versione più aggiornata del documento si veda il seguente [LINK](#).

generale, alle attività successive alla designazione²⁸. A partire dal 2018, inoltre, l'EMA pubblica un rapporto sul mantenimento della designazione orfana per ogni medicinale raccomandato per l'AIC.

Dopo aver avviato una consultazione nel 2018²⁹, infine, in data 11 agosto 2020 la Commissione ha pubblicato un documento³⁰ contenente un'analisi dei punti di forza e di criticità del Regolamento (CE) n. 141/2000 riscontrati nel periodo 2000-2017. Più particolarmente, la valutazione ha rivelato che il Regolamento ha in effetti promosso lo sviluppo e la disponibilità di medicinali per i pazienti affetti da malattie rare, reindirizzando gli investimenti privati e pubblici verso aree precedentemente trascurate tramite incentivi, obblighi e riconoscimenti, un risultato che gli Stati Membri da soli non avrebbero mai potuto ottenere a causa della frammentazione del mercato. Inoltre, il numero di medicinali orfani è aumentato, e gli stessi sono ora accessibili in tempi più rapidi e per un numero maggiore di pazienti negli Stati Membri. Tuttavia, la valutazione ha evidenziato anche diverse carenze come, tra le altre, i) il fatto che, nonostante gli incentivi rimangano rilevanti per incoraggiare lo sviluppo di medicinali orfani, il Regolamento ha aumentato i costi per i sistemi sanitari, ii) il fatto che le condizioni del meccanismo per ridurre il periodo di esclusività per un prodotto divenuto redditizio sono di difficile applicabilità, e per questo vengono utilizzate raramente, e iii) il fatto che il Regolamento non è riuscito adeguatamente a sostenere lo sviluppo nelle aree terapeutiche in cui la domanda di farmaci è maggiore, poiché lo sviluppo dei medicinali orfani tende a concentrarsi maggiormente sui quelle più redditizie, per le quali il numero di trattamenti disponibili è in aumento.

Si tratta, dunque, di un quadro regolatorio costantemente *in fieri*, destinato ad ulteriori adattamenti e perfezionamenti negli anni a venire.

La giurisprudenza europea

Anche le Corti europee sono ripetutamente intervenute per fornire un'interpretazione conforme al diritto dell'Unione del Regolamento (CE) n. 141/2000, dando vita ad una copiosa giurisprudenza in tema di medicinali orfani.

Qui di seguito, si ricordano alcune delle decisioni più significative:

- nella sentenza Behring del 2010, il Tribunale ha confermato l'interpretazione letterale dell'articolo 5, paragrafo 1, del Regolamento n. 141/2000, affermando che le domande di assegnazione della qualifica di medicinale orfano possono essere presentate in qualunque fase del processo di sviluppo del medicinale, prima della presentazione della domanda di AIC, e che esso non opera alcuna distinzione a seconda che la domanda sia presentata tramite il procedimento di mutuo riconoscimento a livello degli Stati Membri o tramite il procedimento centralizzato presso la Commissione. Ciò che importa, è se il medicinale interessato rappresenti un'evoluzione rispetto alla terapia che è già stata oggetto di una domanda di AIC o che è già stata autorizzata³¹. Secondo il Tribunale, inoltre, l'articolo 5, paragrafo 1, del Regolamento n. 141/2000 non arreca pregiudizio al diritto di proprietà e al diritto al libero esercizio di un'attività professionale³²

²⁸ Per consultare la versione più aggiornata del documento si veda il seguente [LINK](#).

²⁹ Per ulteriori informazioni si veda il nostro precedente contributo, disponibile al seguente [LINK](#).

³⁰ Disponibile al seguente [LINK](#).

³¹ Tribunale 09.09.2010, Causa T-264/07, *CSL Behring GmbH contro Commissione europea e Agenzia europea dei medicinali (EMA)*, punti 44 e 60.

³² *Ibidem*, punti 91-104.

- nella sentenza *Now Pharm*, sempre del 2010, il Tribunale ha rilevato che la procedura autorizzatoria relativa ai medicinali orfani si sviluppa in due fasi distinte, ossia i) quella relativa all'assegnazione al medicinale della qualifica di orfano, e ii) quella dell'AIC del medicinale qualificato come orfano e dell'esclusiva commerciale che ad essa si ricollega³³. Il Tribunale, inoltre, ha statuito che la determinazione del "beneficio significativo" di cui all'articolo 3, paragrafo 1, del Regolamento n. 141/2000 si iscrive in un'analisi comparativa con un metodo o un medicinale esistente e autorizzato. Il "miglioramento sostanziale delle condizioni del paziente dal punto di vista clinico o dal punto di vista della cura generale" prescritto dall'articolo 3 del Regolamento (CE) n. 847/2000, infatti, può essere determinato soltanto mediante confronto con trattamenti già autorizzati³⁴. Il Tribunale ha altresì rilevato che il procedimento istituito dall'art. 5 del Regolamento n. 141/2000 è caratterizzato dal ruolo essenziale attribuito ad una valutazione scientifica obiettiva e approfondita da parte COMP, in quanto la Commissione non è in grado di operare direttamente valutazioni tecnico-scientifiche circa l'efficacia e/o la nocività di un medicinale orfano nell'ambito del procedimento di assegnazione della relativa qualifica. Di talché, pur non vincolando giuridicamente la Commissione, il parere del COMP riveste importanza decisiva³⁵
- nella sentenza *Teva* del 2015, il Tribunale ha statuito che dalla formulazione dell'articolo 3, paragrafo 1, lettera b), del Regolamento n. 141/2000, e dalla *ratio* sottesa al sistema

autorizzatorio speciale da esso istituito, emerge che i criteri che consentono di concludere per l'esistenza di un effetto benefico significativo sono rigidi, e devono essere soddisfatti, da una parte, qualora il medicinale ottenga la qualifica di orfano e sia iscritto nel relativo registro comunitario e, dall'altra, qualora al medicinale che ha ottenuto la qualifica di orfano sia concessa l'AIC come tale, dal momento che, prima della concessione di quest'ultima, un medicinale orfano che non risponde ai criteri enunciati all'articolo 3, paragrafo 1, del medesimo regolamento deve essere cancellato dal registro³⁶. Inoltre, per quanto riguarda le condizioni in cui può essere concessa un'AIC per un medicinale "simile" ai sensi del Regolamento n. 847/2000, quest'ultimo può essere, a sua volta, non orfano oppure orfano. Nel primo caso, la sua AIC non comporterà alcuna esclusiva di mercato derivante dall'articolo 8, paragrafo 1, del Regolamento n. 141/2000, mentre nel secondo caso l'esclusiva di mercato decennale non potrebbe essere ridotta per il fatto che esiste un medicinale orfano la cui immissione in commercio sia stata autorizzata per le stesse indicazioni terapeutiche e che per esse beneficia dell'esclusiva di mercato. Parimenti, l'esclusiva di mercato di quest'ultimo non è prorogata in ragione dell'AIC del secondo medicinale, in quanto si tratta di assegnazioni della qualifica di medicinali orfani e di AIC indipendenti, concesse a seguito di procedure separate e dando avvio a periodi di esclusiva di mercato distinti, che possono sovrapporsi nel tempo³⁷. Secondo il Tribunale, infine, non vi sono elementi nel Regolamento n. 141/2000 che

³³ Tribunale 09.09.2010, Causa T-74/08, *Now Pharm AG contro Commissione europea*, punto 33.

³⁴ *Ibidem*, punto 43.

³⁵ *Ibidem*, punto 75.

³⁶ Tribunale 22.01.2015, Causa T-140/12, *Teva Pharma BV e Teva Pharmaceuticals Europe BV contro Agenzia europea per i medicinali (EMA)*, punti 65-66.

³⁷ *Ibidem*, punto 74.

indichino che l'applicazione del suo articolo 8, paragrafo 3, escluda quella del paragrafo 1 del medesimo articolo. Conseguentemente, l'AIC concessa ad un medicinale orfano per le stesse indicazioni terapeutiche per le quali è stata autorizzata l'immissione in commercio di un medicinale orfano originale, anche per uno dei motivi previsti all'articolo 8, paragrafo 3, del Regolamento n. 141/2000, comporta di diritto un'esclusiva di mercato di dieci anni³⁸. Tale posizione è stata successivamente confermata nel 2016 dalla Corte di Giustizia, che ha ribadito che il Regolamento n. 141/2000 non prevede espressamente che all'AIC rilasciata sulla base dell'articolo 8, paragrafo 3, possa essere negato il beneficio del periodo di esclusività decennale previsto dal paragrafo 1 dello stesso articolo 8. Pertanto, se un medicinale simile che ha ottenuto l'AIC ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 3, del Regolamento n. 141/2000 è un prodotto orfano, anch'esso gode dell'esclusiva di mercato prevista dal paragrafo 1³⁹

- nella sentenza Laboratoires CTRS del 2015, il Tribunale ha statuito che, per garantire l'efficacia dell'articolo 8, paragrafo 1, del Regolamento n. 141/2000, la prescrizione off-label di un medicinale per indicazioni terapeutiche coperte dall'esclusiva di mercato relativa ad un altro medicinale non dovrebbe essere agevolata. Di conseguenza, la Commissione deve accertarsi che l'AIC del medicinale orfano non sia formulata in modo tale da indurre il

medico a prescriberlo per indicazioni terapeutiche diverse, e per le quali è già stata rilasciata un'AIC per un altro medicinale che beneficia dell'esclusiva di mercato prevista dal Regolamento⁴⁰

- anche nella sentenza GMP-Orphan del 2019⁴¹, ferme restando le due fasi distinte in cui si sviluppa la procedura autorizzatoria relativa ai medicinali orfani⁴², il Tribunale ha riaffermato la necessità della comparazione con un metodo o un medicinale esistente e autorizzato al fine di determinare il "beneficio significativo"⁴³. Il Tribunale, inoltre, ha ribadito il principio enunciato nella sentenza Teva secondo cui, in sede di esame di una domanda di AIC, occorre verificare se i criteri di cui all'articolo 3 del Regolamento n. 141/2000 siano ancora soddisfatti, atteso che un medicinale qualificato come orfano deve venire cancellato dal relativo Registro ove sia accertato, prima della concessione dell'AIC, che esso non risponde più a tali criteri⁴⁴. Il Tribunale ha pure specificato che l'analisi comparativa tra il nuovo medicinale e quello di riferimento deve dimostrare non solo che il primo procura un beneficio ai pazienti e un miglioramento dal punto di vista della cura generale, e bensì anche che tale beneficio è "significativo" e che tale miglioramento è "sostanziale", ossia, supera una determinata soglia quantitativa o qualitativa, di talché, lo sponsor dovrà fondarsi su prove e dati concreti, e non su presunzioni o affermazioni generiche⁴⁵

³⁸ *Ibidem*, punto 78.

³⁹ CGUE 03.03.2016, Causa C-138/15 P, *Teva Pharma BV e Teva Pharmaceuticals Europe BV contro Agenzia europea per i medicinali (EMA)*, punti 30-31.

⁴⁰ Tribunale 11.06.2015, Causa T-452/14, *Laboratoires CTRS contro Commissione europea*, punti 78-81.

⁴¹ Per ulteriori informazioni si veda il nostro precedente contributo, disponibile al seguente [LINK](#).

⁴² Tribunale 16.05.2019, Causa T-733/17, *GMP-Orphan (GMPO) contro Commissione europea*, punto 30.

⁴³ *Ibidem*, punto 32.

⁴⁴ *Ibidem*, punto 33.

⁴⁵ *Ibidem*, punti 39-40.

- nella sentenza *Bristol-Myers* del 2018, il Tribunale ha ribadito il principio in origine enunciato nella sentenza *Now Pharm* secondo cui la determinazione del “beneficio significativo” deve iscriversi in una valutazione comparativa con un metodo o un medicinale esistente e autorizzato, di talché nulla esclude che i medicinali autorizzati dopo lo sviluppo del medicinale orfano in questione o, per lo meno, quelli autorizzati dopo la presentazione della domanda di AIC ad esso relativa possano essere presi in considerazione⁴⁶. Secondo il Tribunale, inoltre, da una lettura dell'articolo 5, paragrafo 12, lettera b), del Regolamento n. 141/2000, in combinato disposto con l'articolo 7, paragrafo 3, risulta che, qualora uno *sponsor* presenti una domanda di AIC per un medicinale orfano, il COMP deve effettuare una rivalutazione completa dei criteri di designazione in una situazione diversa da quella che aveva portato alla designazione iniziale. Di conseguenza, al fine di determinare se il medicinale soddisfa tali criteri al momento del rilascio dell'AIC, la nuova valutazione dovrà tener conto degli elementi emersi dopo il rilascio della designazione iniziale, ivi compresi i nuovi medicinali autorizzati nel frattempo. Ne segue che, qualora risulti che lo *status quo* su cui si fonda la designazione iniziale è mutato, il medicinale dovrà essere cancellato dal Registro⁴⁷. Il Tribunale, infine, ha ribadito il principio già espresso nella sentenza *Now Pharm* in merito all'importanza centrale del parere del COMP⁴⁸
- nella sentenza *Shire Pharmaceuticals* del 2019⁴⁹, il Tribunale ha statuito che dalla lettura combinata degli articoli 3, paragrafo 1, e 5, paragrafo 2, del Regolamento n. 141/2000 risulta che se, per una data indicazione terapeutica, esiste già un medicinale per il quale è stata rilasciata un'AIC, lo *sponsor* che richiede la designazione orfana per un altro medicinale in relazione alla stessa indicazione deve dimostrare che quest'ultimo apporterà un vantaggio significativo ai pazienti rispetto al primo medicinale. Inoltre, spetta allo *sponsor* dimostrare che il secondo medicinale non è identico al primo poiché, in caso contrario, la domanda di designazione del medicinale come orfano verrebbe rigettata in quanto esso ha già ricevuto un'AIC⁵⁰. Secondo il Tribunale, infine, la verifica dei requisiti di cui all'articolo 3, paragrafo 1, del Regolamento n. 141/2000 non rientra nelle attribuzioni dell'EMA sulla validità della domanda di designazione, e bensì spetta al COMP⁵¹
- infine, nella sentenza *Medac Gesellschaft* del 2020⁵², il Tribunale ha preliminarmente ricordato che un medicinale, affinché possa venire qualificato come “metodo soddisfacente” ai sensi dell'articolo 3, paragrafo 1, lettera b), del Regolamento n. 141/2000, deve essere “autorizzato” nell'Unione o in uno Stato Membro per la medesima “affezione” orfana coperta dal medicinale di cui è chiesta la relativa AIC. Per ottenere l'AIC a livello nazionale, la domanda deve includere anche un riassunto delle caratteristiche del prodotto

⁴⁶ Tribunale 05.12.2018, Causa T-329/16, *Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG contro Commissione europea e Agenzia europea per i medicinali*, punti 66-68.

⁴⁷ *Ibidem*, punti 81-83.

⁴⁸ *Ibidem*, punti 95-98.

⁴⁹ Per ulteriori informazioni si veda il nostro precedente contributo, disponibile al seguente [LINK](#).

⁵⁰ CGUE 29.07.2019, Causa C-359/18 P, *Agenzia europea per i medicinali contro Shire Pharmaceuticals Ireland Ltd*, punto 31.

⁵¹ *Ibidem*, punto 33.

⁵² Per ulteriori informazioni si veda il nostro precedente contributo, disponibile al seguente [LINK](#).

(RCP); di talché, l'uso del medicinale al di fuori del perimetro di quest'ultimo non può considerarsi "autorizzato" e, pertanto, non può costituire un "metodo soddisfacente"⁵³. In secondo luogo, per verificare se il metodo esistente invocato riguardi la stessa "affezione" coperta dal medicinale orfano oggetto della domanda, occorrerà prendere in considerazione l'insieme degli elementi essenziali che disciplinano l'uso autorizzato del metodo esistente, e in particolare la sua indicazione terapeutica e la popolazione cui esso si rivolge quali definiti nel suo RCP. A tal proposito, quest'ultimo può essere interpretato solo in senso stretto, in quanto, prima di concedere un'AIC, l'autorità competente deve assicurarsi, sulla base dei documenti e delle informazioni forniti dallo *sponsor*, che il beneficio connesso all'efficacia del medicinale prevalga sui rischi potenziali. Di conseguenza, qualsiasi variazione del RCP deve formare oggetto di un esame supplementare del rapporto rischio/beneficio e della qualità, della sicurezza e dell'efficacia del medicinale per la nuova indicazione proposta, di talché, l'AIC del medicinale non si estenda alla diagnosi, alla prevenzione o alla terapia di affezioni o di categorie di pazienti che non sono menzionate nel suo RCP⁵⁴. Secondo il Tribunale, inoltre, quando il medicinale oggetto della domanda di AIC come 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 non possono essere considerati "metodi soddisfacenti" per tali affezioni o categorie di pazienti⁵⁵. Infine,

sempre secondo il Tribunale, nella misura in cui alcune indicazioni terapeutiche di un medicinale soddisfino i criteri per l'assegnazione della qualifica enunciati all'articolo 3 del Regolamento n. 141/2000, tale medicinale può essere qualificato come orfano per tali indicazioni, mentre, per quanto concerne quelle per le quali esso non soddisfa i suddetti criteri, potrà essere concessa un'AIC distinta, al di fuori dell'ambito di applicazione (e dei benefici) del Regolamento n. 141/2000⁵⁶.

Da questa giurisprudenza si deducono diversi punti oramai consolidati: i) un indirizzo di interpretazione rigorosa dei criteri e dei requisiti posti dal Regolamento n. 141/2000 ad evitare qualsiasi indebita estensione od abuso dei benefici accordati ai medicinali orfani; ii) una lettura restrittiva delle nozioni di "vantaggio significativo" e di "metodo soddisfacente"; iii) la centralità del meccanismo di comparazione del medicinale orfano candidato con i medicinali ed i metodi esistenti; iv) il riconoscimento della discrezionalità tecnico-scientifica ascritta al parere del COMP; v) una visione dinamica dei requisiti sottostanti al riconoscimento della qualifica di medicinale orfano, che può mutare o venire meno se nel tempo mutano il quadro o il contesto tecnico-scientifico dei *comparables*; vi) una politica attiva di dissuasione dagli utilizzi *off-label* dei medicinali orfani; vii) una interpretazione restrittiva del titolo all'esclusiva di mercato. In altre parole, aggiungiamo noi, i benefici accordati ai medicinali orfani costituiscono altrettante interferenze nel funzionamento concorrenziale dei mercati farmaceutici, che si giustificano soltanto se sussiste e continua a sussistere il delicato bilanciamento tra i diversi valori e interessi in gioco (mercato unico, libertà di iniziativa economica, libertà di

⁵³ Tribunale 23.09.2020, Causa T-549/19, *Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH contro Commissione europea*, punti 52-58.

⁵⁴ *Ibidem*, punti 61-65.

⁵⁵ *Ibidem*, punto 66.

⁵⁶ *Ibidem*, punto 68.

concorrenza, diritto alla salute, principi di eguaglianza e di solidarietà) posto alla base della scelta legislativa originaria di introdurre una disciplina *sui generis* per la materia.



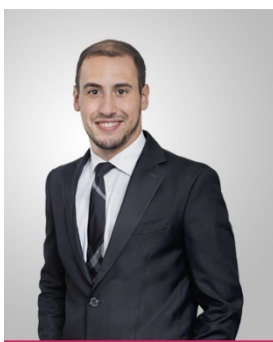
Roberto A. Jacchia

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

