

Beatrice Bertarini

## *L'organizzazione pubblica europea a presidio del medicinale orfano: poteri autorizzatori ed incentivi economici.*

SOMMARIO: 1. L'organizzazione pubblica europea a presidio del medicinale *orfano*. - 2. Il procedimento amministrativo europeo volto al conseguimento della qualifica di medicinale *orfano*. - 3. L'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale qualificato come *orfano*. - 3.1. (segue) L'autorizzazione all'immissione in commercio "condizionata" del medicinale *orfano*. - 4. Gli incentivi economici a favore del medicinale orfano previsti dall'ordinamento giuridico dell'Unione europea. - 5. Osservazioni conclusive.

### **1. L'organizzazione pubblica europea a presidio del medicinale orfano.**

Il presente studio si propone di analizzare la disciplina giuridica europea di una particolare tipologia di medicinale, il cd. medicinale *orfano*, preposto cioè alla cura di affezioni che colpiscono 5 individui su 10.000.

In particolare, si intende esaminare l'organizzazione pubblica europea posta a presidio del medicinale *orfano*, la normativa che l'Unione europea ha emanato in relazione a questa particolare tipologia di medicinale, nonché gli atti ed i procedimenti amministrativi attraverso cui l'Unione europea favorisce la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio di esso.

In via di premessa, va precisato che la caratteristica peculiare di tale medicinale consiste nella scarsa redditività economica che l'impresa farmaceutica trae dalla vendita di esso anche se detta impresa, al pari di "*any industrial activity, like the production of goods and of services, is possible only if there is a return on the investment, which allows to recover the cost and to realize a certain profit margin*"<sup>1</sup>.

Infatti, non può certo essere la prospettiva di una scarsa redditività economica per l'impresa farmaceutica ad escludere i pazienti colpiti da malattie rare "*dai progressi della scienza e della terapia, ragion per cui le autorità pubbliche, nazionali e sovranazionali, incentivano la produzione e*

---

<sup>1</sup> EIBENSCHUTZ J., *Orphan drug and industrial research*, in AA. VV., *Nuove strategie per i farmaci orfani*, Roma, 1985.

*la diffusione degli orfani sia con fondi per finanziare le imprese produttrici, sia con la semplificazione delle procedure di immissione in commercio, con tempi e costi ridotti*<sup>2</sup>.

Anche sulla base di questo presupposto, ed al fine di garantire una effettiva tutela del diritto alla salute, come sancito nell'art. 168 del Trattato sul funzionamento dell'Unione europea, il legislatore europeo ha emanato una normativa unitaria in materia con il Regolamento del 16 dicembre 2000, n. 141 *"Concernente il medicinale orfano"*<sup>3</sup> che detta, all'art. 3, la definizione giuridica di medicinale *orfano* inteso quale medicinale 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"*, ovvero un medicinale *"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"*.

Completa la definizione delle caratteristiche del medicinale *orfano* l'inesistenza di *"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"*.

Al fine di salvaguardare il diritto alla salute dei pazienti colpiti da malattie rare, e più in generale al fine di garantire il bene fondamentale della salute pubblica, il legislatore europeo ha dato vita ad una *architettura* pubblica che si occupa specificamente del settore dei medicinali<sup>4</sup> ed in particolare del medicinale *orfano*.

---

<sup>2</sup> MONTELIONE E., *Farmaci e persona nel diritto privato*, Perugia, 2008, p. 24.

<sup>3</sup> Si ricorda che la prima normativa specifica sul medicinale *orfano* venne introdotta il 4 gennaio del 1983 dagli Stati Uniti con l'emanazione dell'Orphan Drug Act (Pub. L. No. 97-414, 96 Stat. 2049); sottolinea SHAH RASHMI R., *Regulatory framework for the treatment of orphan diseases*, in METHA A. - BECK M. - SUNDER PLASSMANN G., *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*, Oxford, 2006, che *"did not initially include a prevalence figure to determine the eligibility of a drug as orphan. It did, however, include many incentives and defined a product for a rare disease as one that would not be profitable for 7 years following FDA approval"*. Per una completa disamina dell'Orphan Drug Act si veda per tutti: ROHDE D., *The Orphan Drug Act: An Engine of Innovation? At What Cost?*, in *Food and Drug Law Journal*, 2000, n. 55, p. 125 - 137.

<sup>4</sup> Sottolineano FOLLAND S. - GOODMAN A. - STANO M., *The economics of Health and Health care*, Pearson, 2014, p. 587 con particolare riferimento agli Stati Uniti d'America che *"the pharmaceutical industry is one of the most heavily regulated of all industries. Government regulate most firm for worker safety and health concerns, but pharmaceutical products are subject to further oversight by the FDA"*.

In questo senso anzitutto va ricordato il ruolo svolto dalla Commissione europea alla quale il legislatore attribuisce il potere finale di decidere relativamente al rilascio o meno delle diverse tipologie di autorizzazioni.

La Commissione esercita tale potere attraverso la Direzione Generale *Health and Food Safety*, che prevede al proprio interno uno specifico ufficio, denominato *Medicinal products - authorisations, European Medicines Agency (D5)* che si occupa in generale dei medicinali ed assiste la Commissione relativamente al rilascio delle diverse tipologie di autorizzazioni, mentre un apposito Comitato, il Comitato permanente per il medicinale ad uso umano (istituito dall'art. 121 della Direttiva 2001/83<sup>5</sup>), fornisce alla Commissione specifica consulenza in materia.

Parimenti va ricordato che il legislatore dell'Unione europea ha istituito uno specifico organo di regolazione giuridica e controllo, l'“*Agenzia europea per i medicinali*” (European Medicine Agency - EMA)<sup>6</sup>, a cui affida il presidio sul medicinale *orfano* che si realizza attraverso la istituzione di un apposito comitato, il Comitato per il medicinale orfano (*Committee for Orphan Medicinal Products*)<sup>7</sup>.

Prima di passare all'esame delle funzioni di regolazione e controllo attribuite all'Agenzia nella specifica materia del medicinale *orfano* si vuole porre attenzione anche al ruolo importante svolto dalla Corte di Giustizia che “*con le proprie sentenze ha contribuito a sviluppare il mercato dei*

---

<sup>5</sup> Tale comitato a norma dell'art. 121 della Direttiva 2001/83 assiste la Commissione nell'adeguamento “*al progresso scientifico e tecnico delle direttive volte all'eliminazione degli ostacoli tecnici agli scambi nel settore dei medicinali*”. Ricorda GNES M., *Farmaci*, in CHITI M.P. – GRECO G., *Trattato di diritto amministrativo europeo*, Milano, 2007, p. 1085, che il comitato permanente per i medicinale ad uso umano ha “*la duplice funzione di emanare un parere sia sul progetto di decisione che la Commissione intende emanare nell'ambito della procedura centralizzata e della procedura decentrata, sia sulle proposte di modifiche alle norme ed ai protocolli analitici, tossico – farmacologici e clinici, ovvero, d'innocuità, preclinici e clinici in materia di prove effettuate sui medicinali ad uso umano (e veterinari)*”.

<sup>6</sup> Osserva SAVONA P., *L'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci tra diritto comunitario e diritto interno*, in *Giust.amm.*, 2011, n. 11 come “*nel diritto farmaceutico, così come in altre branche del diritto (ad es. in ambito ambientale o dell'alimentazione) si è provveduto alla creazione di un vero e proprio management della conoscenza, in cui il ruolo di guida, coordinamento, decisione e controllo è assegnato all'Agenzia*”.

<sup>7</sup> Art. 56, comma 1, lettera c), del Reg. 726/2004.

L'Agenzia, come noto, si avvale anche di altri comitati, e cioè: un comitato per i medicinali per uso umano (Committee for Medicinal Products for Human Use), un comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), un comitato per i medicinale veterinari (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use), un comitato per i medicinale orfano (Committee for Orphan Medicinal Products), un comitato per i medicinale a base di piante (Committee on Herbal Medicinal Products), un comitato per le terapie avanzate (Committee for Advanced Therapies), ed un comitato pediatrico (Pediatric Committee).

In senso generale si sottolinea come l'art. 61, comma 5 del Reg. 726/2004 assegna a tutti i comitati che compongono l'Agenzia europea per i medicinale funzioni di coordinamento “*tra l'attività dell'Agenzia e quella delle competenti autorità nazionali, compresi gli organi consultivi coinvolti nell'autorizzazione all'immissione in commercio*”.

*prodotti farmaceutici (specie relativamente ai diritti di proprietà industriale, alla concorrenza ed alla definizione dei requisiti di tutela della salute pubblica)”<sup>8</sup>.*

Con specifico riferimento al medicinale *orfano* la giurisprudenza della Corte di Giustizia ha nel tempo rimarcato il fine teleologico delle norme emanate dal legislatore dell’Unione europea evidenziando come *“obiettivo principale fosse quello di permettere ai pazienti che soffrono di affezioni rare di beneficiare della stessa qualità delle cure di cui godono gli altri pazienti”<sup>9</sup>.*

All’interno dell’architettura pubblica europea appena descritta<sup>10</sup>, un ruolo centrale è svolto dall’Agenzia europea per i medicinale con sede a Londra, che è stata istituita dal Regolamento 21 marzo 2004, n. 726<sup>11</sup>, a norma dell’art. 55, e che è *“responsabile del coordinamento delle risorse scientifiche esistenti messe a sua disposizione dagli Stati membri per la valutazione, la sorveglianza e la farmacovigilanza del medicinale”*; essa possiede una propria organizzazione interna (articolata in un consiglio di amministrazione<sup>12</sup>, un direttore esecutivo<sup>13</sup>, un segretariato<sup>14</sup>).

<sup>8</sup> GNES M., *Farmaci*, in CHITI M.P. – GRECO G., *Trattato di diritto amministrativo europeo*, Milano, 2007, p. 1084.

<sup>9</sup> Tribunale di primo grado, sentenza del 9 settembre 2010, T – 264/07, *CSL Behring GmbH contro Commissione e Agenzia europea dei medicinali*, in *Racc.* 2010, II-4669, punto 52.

<sup>10</sup> A livello nazionale un ruolo centrale è svolto dall’Agenzia italiana del farmaco (AIFA), istituita dal decreto legge 30 settembre 2003 n. 269, convertito in legge 24 novembre 2003, n. 326; in senso generale l’Agenzia ha il compito di autorizzare l’immissione in commercio dei nuovi farmaci, di monitorare costantemente la rete di farmaco-vigilanza nonché di vigilare sulla produzione delle aziende farmaceutiche.

<sup>11</sup> Il Reg. 726/2004 istituisce *“procedure comunitarie per l’autorizzazione e la sorveglianza dei medicinale per uso umano e veterinario, e istituisce l’Agenzia europea per i medicinali”*. In via generale sul ruolo delle Agenzie europee, per tutti si vedano MAJONE G., *Le agenzie regolative europee*, in FABBRINI S. (a cura di), *L’Unione europea. Le sue istituzioni e gli attori di un sistema sopranazionale*, Bari, 2002; DELLA CANANEA G., *L’Unione europea: un ordinamento composito*, Roma, 2003; GOZI S., *Il governo dell’Europa*, Bologna, 2011; GRIGLIO E., *Le amministrazioni statali, nazionali ed europee*, in BALDUZZI R. - CARPANI G., *Manuale di diritto sanitario*, Bologna, 2013; VILLANI U., *Istituzioni di diritto dell’Unione Europea*, Bari, 2013.

<sup>12</sup> Art. 5, comma 1, lettera h), del Reg. 726/2004.

Il consiglio di amministrazione dell’EMA è un organo collegiale composto da un rappresentante per ogni Stato membro, da due rappresentanti della Commissione e da due rappresentanti del Parlamento europeo; ne fanno parte inoltre due rappresentanti delle organizzazioni dei pazienti, un rappresentante delle organizzazioni dei medici e un rappresentante delle organizzazioni dei veterinari. A norma dell’art. 65 del Reg. 726/2004 i due rappresentanti delle organizzazioni dei pazienti, il rappresentante delle organizzazioni dei medici ed il rappresentante delle organizzazioni dei veterinari sono nominati dal Consiglio, in consultazione con il Parlamento europeo, sulla base di un elenco stilato dalla Commissione, che contiene nominativi in numero notevolmente superiore ai posti da ricoprire. Sempre il comma 1 del medesimo articolo prevede che *“la nomina dei membri del consiglio di amministrazione avviene in modo da garantire i più alti livelli di qualifica, una vasta gamma di pertinenti conoscenze specialistiche e la distribuzione geografica più ampia possibile nell’ambito dell’Unione europea”*. Viene altresì precisato, al comma 2 del medesimo articolo, che *“i membri del consiglio di amministrazione sono nominati sulla base delle loro conoscenze specialistiche pertinenti nella gestione e, ove opportuno, dell’esperienza nel settore dei medicinali per uso umano e veterinario”*.

Il Reg. 726/2004 disciplina anche i compiti del consiglio di amministrazione, ed in particolare tra essi si ricordano quelli di adottare procedure per la prestazione di servizi di natura scientifica; nominare il

In senso generale, possiamo osservare come all’Agenzia europea per i medicinali siano attribuite diverse funzioni, che al fine di una più omogenea trattazione ed analisi, possiamo classificare in funzioni di tipo consultivo<sup>15</sup>, informativo<sup>16</sup>, di coordinamento<sup>17</sup> e di controllo<sup>18</sup> che si esercitano anche sul medicinale *orfano*.

---

direttore esecutivo; adottare il programma di lavoro annuale; approvare la relazione annuale sulle attività dell’Agenzia, adottare le disposizioni finanziarie interne; adottare le norme d’applicazione relative al personale; sviluppare i contatti con le parti interessate; adottare disposizioni per attuare l’assistenza alle ditte farmaceutiche ed, infine, adottare regole per garantire l’accessibilità al pubblico delle informazioni relative all’autorizzazione e alla sorveglianza dei medicinali (Art. 66 del Reg. 726/2004).

<sup>13</sup> Art. 5, comma 1, lettera g), del Reg. 726/2004.

Il Direttore esecutivo, a norma dell’art. 64, comma 1, del citato Reg. 726/2004, viene nominato dal consiglio di amministrazione su proposta della Commissione e dura in carica 5 anni, rinnovabile una volta sola, ed è il rappresentante legale dell’Agenzia: le sue funzioni attengono all’ordinaria amministrazione dell’Agenzia e alla gestione di tutte le risorse; ad un adeguato coordinamento dei comitati; al rispetto dei termini fissati dall’Unione europea per l’adozione del parere da parte dell’Agenzia; alla preparazione del progetto di previsione delle entrate e delle spese ed esecuzione del bilancio dell’Agenzia; alla gestione del personale nonché ad assicurare lo svolgimento di compiti di segretariato al consiglio di amministrazione (art. 64, comma 2, del Reg. 726/2004).

A norma dell’art 64, comma 3 del Reg. 726/2004 il Direttore esecutivo ogni anno sottopone all’approvazione del consiglio di amministrazione un progetto di relazione sulle attività dell’Agenzia per l’anno precedente e un progetto di programma di lavoro per l’anno successivo.

<sup>14</sup> Art. 5, comma 1, lettera f), del Reg. 726/2004.

Il Segretariato, a norma dell’art. 56, comma 1, lettera f), del Reg. 726/2004 è incaricato “*di fornire assistenza tecnica, scientifica e amministrativa ai comitati e di coordinare adeguatamente le loro attività, nonché di fornire assistenza tecnica e amministrativa al gruppo di coordinamento e di coordinare adeguatamente le attività di quest’ultimo e quelle dei comitati*”.

<sup>15</sup> In questo senso, a norma dell’art. 57, comma 1, del Reg. 726/2004, l’Agenzia fornisce agli Stati membri ed alle altre istituzioni comunitarie “*pareri scientifici del più alto livello su ogni questione inerente alla valutazione della qualità, della sicurezza e dell’efficacia dei medicinali per uso umano o veterinario che le venga sottoposta in forza della normativa comunitaria relativa ai medicinale*”, nonché formula su richiesta della Commissione “*ogni altro parere scientifico inerente alla valutazione dei medicinali o alle materie prime utilizzate nella loro fabbricazione*” (art. 57, comma 2, lettera p), del Reg. 726/2004), e può prestare consulenza “*sulle misure necessarie per assicurare un uso sicuro ed efficace di tali medicinale*” (art. 57, comma 2, lettera c), del Reg. 726/2004). Essa inoltre sempre su richiesta della Commissione, raccoglie sui medicinale autorizzati “*tutte le informazioni disponibili sui metodi adottati dalle autorità competenti degli Stati membri per determinare il valore terapeutico aggiunto di ogni nuovo medicinale*” (art. 60, comma 1, del Reg. 726/2004). L’Agenzia coopera anche con l’Organizzazione mondiale della sanità in merito all’elaborazione di pareri inerenti i medicinale immessi sul mercato al di fuori del mercato dell’Unione europea.

<sup>16</sup> In merito all’esercizio dei poteri informativi, l’Agenzia rende accessibili al pubblico una serie di informazioni relative ai medicinale, quali ad esempio quelle inerenti alla relazione di valutazione, ai riassunti delle caratteristiche dei prodotti, all’etichettatura ed ai foglietti illustrativi. L’Agenzia assicura altresì la raccolta e la diffusione di informazioni “*sui sospetti effetti collaterali negativi dei medicinali autorizzati nell’Unione mediante una banca dati che sia consultabile in modo permanente da tutti gli Stati membri*” ed assiste gli Stati membri nella rapida comunicazione agli operatori sanitari ed al pubblico di informazioni su problemi relativi alla farmacovigilanza; nonché presta assistenza scientifica e tecnica per migliorare la cooperazione tra l’unione europea, gli Stati membri, le organizzazioni internazionali ed i Paesi terzi. Particolare attenzione viene attribuita ai poteri assegnati all’Agenzia in merito alla possibilità di istituire alcune banche dati, finalizzate sia a coadiuvare il lavoro di vigilanza, sia a consentire un ampio e diffuso accesso alle informazioni da parte del pubblico.

<sup>17</sup> L’Agenzia in attuazione dell’art. 57, comma 1, lettera a), del Reg. 726/2004 “*coordina la valutazione scientifica della qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali soggetti alle procedure comunitarie di autorizzazione all’immissione in commercio*” nonché il monitoraggio dei medicinale già autorizzati dall’Unione.

<sup>18</sup> Sotto il profilo del controllo l’Agenzia è competente a sorvegliare la “*qualità dei medicinali immessi sul mercato richiedendo il controllo della conformità con le loro specifiche autorizzate ad un laboratorio ufficiale di controllo dei medicinali o ad un laboratorio designato a tal fine da uno Stato membro*” (art. 57, comma 1, lettera r), del Reg.

Come si è anticipato, l’Agenzia europea per i medicinali si avvale, per il medicinale *orfano* delle funzioni di uno specifico Comitato, il Comitato per i medicinali orfani, che è composto da un membro nominato da ciascuno Stato membro, da tre membri nominati dalla Commissione europea che rappresentano le organizzazioni dei pazienti e da tre membri nominati dalla Commissione in base alle raccomandazioni dell’Agenzia e può farsi assistere da esperti<sup>19</sup>. A norma dell’art. 4, comma 3 del medesimo Regolamento, i membri restano in carica per 3 anni e possono rinnovare il loro mandato una sola volta.

Con particolare riferimento alle funzioni assegnate al Comitato per i medicinali orfani, esso primariamente ha il compito di dare avvio al procedimento inerente alla assegnazione della qualifica di medicinale *orfano*<sup>20</sup> esercitando le relative competenze istruttorie; esso svolge altresì il compito di consigliare ed assistere la Commissione nella definizione e nella attuazione di una politica in materia di medicinale *orfano*, interviene nell’ambito delle discussioni internazionali e delle relazioni con le associazioni dei pazienti<sup>21</sup>, nonché assiste la Commissione europea nell’elaborazione di specifiche “*detailed guidelines*”<sup>22</sup>.

Nel 2007 il Comitato per i medicinali orfani si è dotato di alcune specifiche *Rules of procedure*<sup>23</sup> che ribadiscono la necessità di attivare per questa particolare tipologia di medicinale un’apposita

---

726/2004). Essa esercita poteri di controllo accertando se le condizioni relative alle autorizzazioni all’immissione in commercio del medicinale sono rispettate anche allorché si ha una “*distribuzione parallela di medicinale autorizzati in forza del presente regolamento*” (art. 57, comma 1, lettera o), del Reg. 726/2004)<sup>18</sup>, verificando l’osservanza dei principi sulle buone pratiche di fabbricazione, di laboratorio, cliniche e verificando il rispetto degli obblighi in materia di farmacovigilanza (Art. 57, comma 1, lettera i), del Reg. 726/2004).

Sul tema dell’importazione parallela del medicinale si veda MASSIMINO F., *L’orientamento della Corte di Giustizia in materia di estensione delle AIC della specialità medicinale già in commercio ai farmaci importati da uno Stato membro*, in *Diritto pubblico comparato ed europeo*, 2004, n. 3, p. 1451 – 1454, che chiarisce come “*la giurisprudenza comunitaria si rende interprete dell’esigenza e della difficoltà di conciliare la coerente attuazione del principio di libera circolazione dei beni a livello comunitario con l’attuazione di quelle verifiche sulla sicurezza del farmaco che, in via prodromica rispetto al rilascio dell’autorizzazione amministrativa, costituiscono il presupposto dell’accesso del prodotto al mercato*”, e conclude osservando che “*nella visione della Corte, dunque, un’efficiente cooperazione degli organismi regolatori europei e la corretta ottimizzazione dei meccanismi di reciprocità introdotti dalle direttive comunitarie si configurano quali strumenti privilegiati per consentire all’importatore del farmaco di operare trasversalmente all’interno dell’Unione europea, minimizzando l’ostacolo alla circolazione dei beni rappresentato dall’esigenza di un’autorizzazione all’immissione in commercio concessa a livello nazionale*”.

<sup>19</sup> Art. 4, comma 3, del Reg. 141/2000. L’art. 63, comma 2, del Reg. 726/2004 specifica che i membri dei comitati, i relatori che coadiuvano i comitati e gli esperti non possano avere interessi economici o di altro tipo nell’industria farmaceutica tali da compromettere la loro imparzialità: essi infatti devono agire nell’interesse pubblico e con spirito d’indipendenza.

<sup>20</sup> Art. 4, comma 2, lettera a), del Reg. 141/2000.

<sup>21</sup> Art. 4, comma 2, lettere b) e c), del Reg. 141/2000.

<sup>22</sup> Art. 4, comma 2, lettera d), del Reg. 141/2000.

<sup>23</sup> EMEA/COMP/8212/00 del 21 marzo 2007. Precedentemente, nel 2005 l’EMA si è anche dotata di un documento che si riferisce a tutti i comitati che compongono l’Agenzia che disciplina un “*appropriate coordination between the scientific committees of the Agency*” (EMA/124704/2005) con lo scopo di delineare “*the principles that shall be*

*“Community procedure for the designation of medicinal products as orphan medicinal products”, nonché “incentives for the research, development and placing on the market of designated orphan medicinal products, and sets up a Committee for Orphan Medicinal Products within the Agency”<sup>24</sup>.*

Le *Rules of procedure* precisano altresì le modalità di elezioni del presidente e del vice - presidente del Comitato medesimo<sup>25</sup>.

Le *Rules* prevedono altresì che il Comitato possa creare *temporary working groups*, formati da esperti della materia, allorquando *“work of a temporary or ad-hoc nature is required such as preparation of proposals on a specific scientific topic, preparation of responses to specific questions raised by the Committee, drafting of new guidelines or revision of existing ones in relation to specific scientific fields”<sup>26</sup>.*

Il Comitato ed i *working groups*, a norma dell’art. 14 delle *Rules*, possono stabilire contatti *“with parties concerned with the use of medicinal products, in particular patient organisations and health-care professionals’ associations. The Committee may agree to invite representatives of such interested parties to address a plenary meeting”*; le *Rules* prevedono inoltre che *“concept papers, draft guidelines and general regulatory developments will be subject to public consultation of all interested parties (industry, health care professionals, patients/consumers or other)”*, ed al contempo *“when considered appropriate by the Committee, oral presentations by interested parties can be made during working group meetings in earlier stages of development of guidelines. The working groups may also meet with interested parties to discuss general matters or specific scientific issues with the agreement of the Committee and under specific conditions to be agreed by the Committee”*.

Come si è ricordato fra i compiti più importati del Comitato vi è quello di esprimere *scientific opinions*, decisioni e raccomandazioni inerenti il medicinale *orfano*: in questo senso le *Rules* prevedono che il *quorum* richiesto per adottare una opinione scientifica o una raccomandazione *“shall be reached when two thirds of the total members of the Committee eligible to vote are*

---

*adhered to by the committees, their respective working parties, scientific advisory groups and secretariats in order to achieve the sought coordination”*.

<sup>24</sup> Introduzione delle *Rules of procedure*.

<sup>25</sup> Art. 3 delle *Rules of procedure*, che precisa che dette votazione avvengono a scrutinio segreto ed a maggioranza assoluta dei suoi membri.

<sup>26</sup> Art. 8 delle *Rules of procedure*; il medesimo articolo specifica che *“the document establishing the mandate and objectives of each working group shall include its composition and meeting frequency and in the case of temporary working parties, also the duration of their activity. The Committee shall review the mandate and objectives of each standing working group at least every three years. Those of the temporary working groups should be reviewed either at the end of the period for which they have been created or after three years, whichever comes first”*.

*present. The votes should be positive or negative (unless the provision concerning conflicts of interest is applied); whenever possible, scientific opinions, decisions or recommendations of the Committee shall be taken by consensus. If such a consensus cannot be reached, the scientific opinion will be adopted if supported by at least two-thirds of the total number of Committee members eligible to vote*<sup>27</sup>.

Recentemente il Comitato si è dotato di uno specifico *Work Plan* che determina gli obiettivi che il Comitato deve raggiungere nel 2015<sup>28</sup>, suddividendoli in tre macro aree, e cioè un primo obiettivo da conseguire nella fase di pre - autorizzazione (sia per quello che riguarda i protocolli di assistenza sia con riferimento ad una “*review of orphan designation for orphan products at time of marketing authorization*”); un secondo obiettivo relativo alle “*Horizontal activities and other areas*” (azioni strategiche da attuare con altre istituzioni pubbliche, quali la Commissione europea, gli altri comitati dell’EMA e le organizzazioni internazionali al fine di “*ensure consistency within the regulatory network*”); ed infine un obiettivo inerente il funzionamento del Comitato stesso (integrazione di nuovi membri ovvero miglioramento nel coinvolgimento dei membri del Comitato stesso).

## **2. Il procedimento amministrativo europeo volto al conseguimento della qualifica di medicinale orfano.**

A seguito dell’analisi dell’architettura pubblica europea posta a presidio del medicinale *orfano* si deve anzitutto evidenziare che “*la procedura relativa al medicinale orfano si sviluppa in due fasi distinte. La prima fase è quella relativa all’assegnazione al medicinale della qualifica come medicinale orfano, la seconda all’autorizzazione di immissione sul mercato del medicinale qualificato come orfano e all’esclusiva commerciale che ad essa si ricollega*”<sup>29</sup>.

In considerazione di ciò si pone in primo luogo attenzione al procedimento amministrativo europeo volto al conseguimento della qualifica di medicinale *orfano* che viene disciplinato nel citato Regolamento 141/2000.

<sup>27</sup> Art. 4 delle *Rules of procedure*.

<sup>28</sup> EMA/COMP/756402/2014 del 13 maggio 2015. Ad oggi non è disponibile il *Work Plan* 2016.

<sup>29</sup> Tribunale di primo grado, sentenza del 9 settembre 2010, T – 74/08, *Nov Pharm AG* contro *Commissione e Agenzia europea dei medicinali*, in *Racc.* 2010, II-4661, punto 33.

Detto procedimento prende avvio con la presentazione di una domanda all'Agencia europea dei medicinali da parte di uno *sponsor*, cioè da parte di *“una persona fisica o giuridica, stabilita nella Comunità, che richieda oppure abbia ottenuto la qualifica di medicinale orfano per un determinato medicinale”*<sup>30</sup>: tale domanda può essere presentata in ogni fase del processo di sviluppo del medicinale *orfano*, ma obbligatoriamente prima della presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

La domanda di assegnazione della qualifica di medicinale *orfano* deve essere corredata da una serie di documenti, e precisamente: dal nome o dalla ragione sociale e dall'indirizzo permanente dello *sponsor*; dai principi attivi del medicinale; dalle indicazioni terapeutiche proposte; della sussistenza di una delle caratteristiche che qualificano giuridicamente il medicinale come orfano (a norma dell'art. 3 del Regolamento 141/2000<sup>31</sup>), nonché dalla descrizione dello stato di sviluppo del medicinale.

A seguito della presentazione della domanda e della verifica della validità della stessa, è compito dell'Agencia redigere una Relazione sintetica destinata al Comitato per i medicinali orfani<sup>32</sup>, che emette un parere entro 90 giorni (è compito dell'Agencia garantire che questo termine sia rispettato<sup>33</sup>): il parere del Comitato è adottato o con un accordo di tutti i suoi membri ovvero a maggioranza dei due terzi dei membri del Comitato stesso<sup>34</sup>.

Qualora però il Comitato ritenga che la documentazione presentata dallo *sponsor* non permetta di qualificare tale medicinale come medicinale *orfano*, l'Agencia ne informa lo *sponsor* che ha tempo 90 giorni per presentare dettagliate motivazioni per l'eventuale riesame del parere del Comitato medesimo<sup>35</sup>.

<sup>30</sup> Art. 2, comma 1, lettera c) del Reg. 141/2000.

<sup>31</sup> L'art. 3 del Reg. 141/2000, come precedentemente ricordato, qualifica come medicinale *orfano* un medicinale che *“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 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>32</sup> Art. 5, comma 4 del Reg. 141/2000. In questa fase l'Agencia può anche chiedere allo *sponsor* di integrare le informazioni ed i documenti presentati con la domanda.

<sup>33</sup> Art. 5, comma 5 del Reg. 141/2000.

<sup>34</sup> Art. 5, comma 6 del Reg. 141/2000.

<sup>35</sup> Art. 5, comma 7 del Reg. 141/2000.

Successivamente l'Agazia trasmette il parere alla Commissione europea, la quale entro 30 giorni dalla data di ricevimento dello stesso adotta una propria decisione definitiva circa la possibilità o meno di qualificare un determinato medicinale come *orfano*; la decisione della Commissione europea può anche differire dal parere che rilascia il Comitato<sup>36</sup>.

La decisione assunta dalla Commissione europea è notificata allo *sponsor* ed è comunicata sia all'Agazia sia alle autorità competenti degli Stati membri<sup>37</sup>: in questo modo il medicinale può essere iscritto nel Registro comunitario del medicinale *orfano*<sup>38</sup>. Lo *sponsor* è tenuto a sua volta a presentare ogni anno una Relazione sullo stato di sviluppo del medicinale che ha già ottenuto la qualifica di medicinale *orfano*<sup>39</sup>.

Come possiamo rilevare a seguito dell'analisi della procedura di assegnazione della qualifica di medicinale *orfano* il potere di decidere in merito è posto in capo alla Commissione europea ma, come ricordato in più sedi dalla Corte di giustizia, *“poiché la Commissione non è in grado di operare valutazioni scientifiche circa l'efficacia e/o la nocività di un medicinale nell'ambito del procedimento di domanda di assegnazione ad un medicinale della qualifica di medicinale orfano, la consultazione obbligatoria del Comitato è diretta a fornirle gli elementi di valutazione scientifica indispensabili perché essa possa stabilire, con piena cognizione di causa, i provvedimenti adatti a garantire un elevato livello di tutela della salute. Pertanto, il parere emesso da tale Comitato pur se non vincola la Commissione, riveste cionondimeno un'importanza decisiva”*<sup>40</sup>.

Dalla considerazione sopra richiamata emerge l'importante ruolo che svolge il Comitato poiché esso possiede l'esperienza per pervenire *“ad una valutazione scientifica obiettiva e approfondita”*<sup>41</sup> che è la base su cui poggia la decisione della Commissione europea.

Si ricorda che un medicinale qualificato come *orfano* può essere cancellato dal Registro comunitario solo a seguito di una specifica richiesta dello *sponsor*, ovvero se prima del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio viene accertato che il medicinale non possieda più le caratteristiche per essere qualificato come *orfano*, ovvero allo scadere del periodo di esclusiva di mercato.

<sup>36</sup> Art. 5, comma 8 del Reg. 141/2000.

<sup>37</sup> Art. 5, comma 8 del Reg. 141/2000.

<sup>38</sup> Art. 5, comma 9 del Reg. 141/2000.

<sup>39</sup> Art. 5, comma 10 del Reg. 141/2000.

<sup>40</sup> Tribunale di primo grado, sentenza del 9 settembre 2010, T – 74/08, *Now Pharm AG contro Commissione e Agenzia europea dei medicinali*, in *Racc.* 2010, II-4661, punto 112.

<sup>41</sup> Tribunale di primo grado, sentenza del 9 settembre 2010, T – 74/08, *Now Pharm AG contro Commissione e Agenzia europea dei medicinali*, in *Racc.* 2010, II-4661, punto 112.

Il successivo Regolamento del 27 aprile 2000, n. 847 specifica ulteriormente i criteri per l'assegnazione della qualifica di medicinale *orfan* stabilendo, all'art. 2, che nel decidere in merito all'assegnazione di detta qualifica l'Agenzia debba valutare tre parametri di massima e cioè: la *“prevalenza di un'affezione nella Comunità”*<sup>42</sup>, la *“potenziale redditività dell'investimento”*<sup>43</sup> ed infine *“l'esistenza di altri metodi di diagnosi, profilassi o terapia”*<sup>44</sup>.

Quanto alla specificazione del concetto di prevalenza di un'affezione nella comunità, l'art. 2, comma 1, stabilisce che lo *sponsor* debba presentare una documentazione contenente anzitutto *“riferimenti autorevoli”* che possono comprovare 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”*<sup>45</sup>.

In secondo luogo tali *“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”*<sup>46</sup>; in terzo luogo *“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”*<sup>47</sup>, ed infine *“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”*<sup>48</sup>.

Per quanto invece riguarda la potenziale redditività dell'investimento, lo *sponsor* deve presentare una documentazione i cui dati devono comprendere una descrizione dettagliata dell'affezione (supportata da letteratura medico scientifica comprovante che essa comporti una

<sup>42</sup> Art. 2, comma 1 del Reg. 847/2000.

<sup>43</sup> Art. 2, comma 2 del Reg. 847/2000.

<sup>44</sup> Art. 2, comma 3 del Reg. 847/2000.

<sup>45</sup> Art. 2, comma 1, lettera a) del Reg. 847/2000.

<sup>46</sup> Art. 2, comma 1, lettera b) del Reg. 847/2000.

<sup>47</sup> Art. 2, comma 1, lettera c) del Reg. 847/2000.

<sup>48</sup> Art. 2, comma 1, lettera d) del Reg. 847/2000.

minaccia per la vita o la debilitazione cronica<sup>49</sup>) nonché l'impossibilità di commercializzare il medicinale all'interno dell'Unione in assenza di incentivi.

La documentazione presentata dallo *sponsor* deve altresì comprendere dati inerenti i costi totali sostenuti per lo sviluppo del medicinale<sup>50</sup> e l'elenco degli eventuali finanziamenti, incentivi fiscali o altre risorse a copertura dei costi percepiti in ambito comunitario o extracomunitario<sup>51</sup>; nei casi in cui il medicinale sia stato già autorizzato per altre indicazioni (o siano allo studio una o più indicazioni diverse), lo *sponsor* deve fornire una chiara spiegazione, corredata della relativa documentazione d'appoggio, del metodo usato per imputare i costi di sviluppo alle diverse indicazioni<sup>52</sup>. Deve inoltre 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<sup>53</sup>: a tale proposito deve essere fornito un secondo prospetto corredata della relativa documentazione, di tutti i costi di produzione e commercializzazione che lo *sponsor* ha sostenuto in passato e che prevede di sostenere nei primi dieci anni di autorizzazione del medicinale<sup>54</sup>; 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<sup>55</sup>; ed infine 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<sup>56</sup>.

La documentazione fornita, altresì, deve comprendere informazioni relative alla prevalenza ed alla incidenza nella Comunità dell'affezione per la quale è prevista la somministrazione del medicinale all'epoca in cui è presentata la domanda di qualifica<sup>57</sup>.

In ultimo, relativamente all'esistenza di altri metodi di diagnosi, profilassi o terapia dell'affezione, il Regolamento 847/2000, all'art. 2, comma 3, stabilisce che lo *sponsor* debba comprovare che non esistono altri metodi di cura, ovvero che se esistono, il medicinale in esame produrrà effetti benèfici significativi: sempre lo *sponsor* dovrà presentare dati dettagliati sui

<sup>49</sup> Art. 2, comma 2, lettera a) del Reg. 847/2000.

<sup>50</sup> Art. 2, comma 2, lettera b) del Reg. 847/2000.

<sup>51</sup> Art. 2, comma 2, lettera c) del Reg. 847/2000.

<sup>52</sup> Art. 2, comma 2, lettera d) del Reg. 847/2000.

<sup>53</sup> Art. 2, comma 2, lettera e) del Reg. 847/2000.

<sup>54</sup> Art. 2, comma 2, lettera f) del Reg. 847/2000.

<sup>55</sup> Art. 2, comma 2, lettera g) del Reg. 847/2000.

<sup>56</sup> Art. 2, comma 2, lettera h) del Reg. 847/2000.

<sup>57</sup> Art. 2, comma 2, lettera i) del Reg. 847/2000.

metodi di diagnosi, profilassi e terapia dell'affezione esistenti ed autorizzati nella Comunità<sup>58</sup>, ed elencare le ragioni per le quali tali metodi non siano ritenuti soddisfacenti, ovvero motivare *“che il medicinale per cui si richiede la qualifica avrà effetti benefici significativi per le persone colpite dall'affezione”*<sup>59</sup>.

Appare opportuno evidenziare come il medesimo Regolamento 847/2000 all'art. 3, comma 2, preveda che *“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”*; in questo senso la Corte di Giustizia ha sottolineato che *“la messa a punto di un medicinale che abbia un effetto benefico significativo rispetto al medicinale già autorizzato che cura la stessa affezione comporta, per l'impresa che lo elabora, investimenti nella ricerca e nello sviluppo di detto medicinale potenziale migliorato”*<sup>60</sup>.

La normativa europea precedentemente analizzata relativa al conseguimento della qualifica di medicinale *orfano* viene specificata da alcune disposizioni particolari emanate dall'Agenzia: si fa riferimento alle *“Procedures for Orphan medicinal product designation”* adottato dall'Agenzia il 15 giugno 2000 (EMEA/14222/00 e da ultimo oggetto di revisione il 9 gennaio 2009) ed alle *“General information for sponsor of orphan medical products”* del 18 settembre 2000 (EMEA/4795/00 modificato da ultimo il 22 giugno 2015). Detti documenti possiedono forti caratteristiche di tecnicità, e sono di taglio prettamente operativo, specificando le informazioni che lo *sponsor* deve fornire nella domanda di assegnazione della qualifica di medicinale *orfano*.

Si segnala che l'Agenzia europea dei medicinali ha recentemente pubblicato il Report *“Orphan medicines figures 2000 – 2014”*<sup>61</sup> che riporta dati aggregati in materia di assegnazione della qualifica di medicinale *orfano*; tali dati evidenziano che in totale nel periodo di riferimento sono state presentate n. 2127 domande, di cui n. 1430 hanno ottenuto parere favorevole da parte del Comitato per i medicinali orfani, ma solo n. 1406 delle quali sono state poi successivamente autorizzate dalla Commissione europea.

<sup>58</sup> A norma dell'art. 2, comma 3, lettera a) del Reg 847/2000, tali dati possono essere completati da *“rinvio alla letteratura medico-scientifica o ad altre informazioni in materia. Tali dati possono comprendere medicinale già autorizzati, dispositivi medici o altri metodi di diagnosi, prevenzione o terapia in uso nella Comunità”*.

<sup>59</sup> Art. 2, comma 3, lettera c) del Reg. 847/2000.

<sup>60</sup> Tribunale di primo grado, sentenza del 22 gennaio 2015, T – 140/12, *Teva Pharma BV contro Agenzia europea dei medicinali*, punto 65.

<sup>61</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2015/04/WC500185766.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/04/WC500185766.pdf). In tema si veda JOPPI R. – BERTELE' V. – GARATTINI S., *Orphan drug, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in EU*, in *European Journal Clinic Pharmacol*, 2013, n. 69, p. 1009 – 1024.

### 3. L'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale qualificato come orfano.

Solo a seguito del conferimento della qualifica di medicinale *orfano* da parte della Commissione europea, come precedentemente ricordato, il richiedente può presentare domanda di autorizzazione all'immissione in commercio dello stesso.

In senso generale si osserva come l'autorizzazione all'immissione in commercio<sup>62</sup> sia un provvedimento amministrativo a carattere imperativo e rappresenta la condizione necessaria affinché un medicinale possa essere commercializzato all'interno dell'Unione europea, garantendo da un lato la tutela della salute pubblica e, dall'altro lato, di consentire la libera circolazione dei prodotti medicinali all'interno del mercato europeo.

---

<sup>62</sup> Per una analisi della dottrina in materia si rinvia a AA. VV., *Le procedure europee di autorizzazione dei medicinali*, in *Bollettino di informazione farmaceutica*, 2001, n.3, p. 104-106; MASSIMINO F., *L'orientamento della Corte di giustizia in materia di estensione dell'AIC delle specialità medicinale già in commercio ai farmaci importati da uno Stato membro*, in *Diritto pubblico comparato ed europeo*, 2004, n. 3, p. 1451-1454; MERUSI F., *Limiti alla concorrenza e Stati "recalcitranti": il caso recente della direttiva "codice del farmaco" non recepita dall'ordinamento italiano e del disegno di legge sugli emoderivati*, in *Rivista italiana di diritto pubblico comunitario*, 2004, n. 3, p. 1187-1193; APPIANO E. M., *L'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinale generici secondo il diritto comunitario*, in *Contratto e impresa. Europa*, 2005, n. 1, p. 453-473; PIRIA C. A., *Il dossier del medicinale tra diritto amministrativo e diritto industriale*, in *Il diritto industriale*, 2005, n. 5, p. 413 - 423; AA. VV., *Procedure di mutuo riconoscimento: problematiche di qualità dei farmaci per uso umano nei dossier di autorizzazione all'immissione in commercio*, Istituto superiore di sanità, 2006; MINGHETTI P., *La nuova normativa del farmaco*, Milano, 2006; MINGHETTI P. – CILURZO F. – BASSO F., *Il codice comunitario relativo ai medicinale per uso umano e il suo recepimento in Italia*, in *Sanità pubblica e privata*, 2007, n. 3, p. 57 - 67; MASSIMINO F., *Il ciclo di vita del farmaco: breve sintesi normativa*, in *Sanità pubblica e privata*, 2009, n. 6, p. 5 - 12; PIGNATTI M., *L'immissione in commercio di dispositivi medici: l'attività contrattuale delle Aziende sanitarie e profili di responsabilità*, in *Foro amministrativo CdS*, 2010, n. 4, p. 451 - 770; SAVONA P., *L'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci tra diritto comunitario e diritto interno*, in *Giustamm*, 2011, n. 11; AA. VV. *La politica del farmaco*, in *ASTRID*, 2014; D'ONOFRIO P., *Il procedimento di approvazione e commercializzazione dei medicinali*, in *Sanità pubblica e privata*, 2014, n. 4, p. 47 - 56.

Per una analisi della relazione tra autorizzazione all'immissione in commercio e brevetto farmaceutico, aspetto non analizzato nel presente studio, si rinvia per tutti a COLANGELO G., *Circa la brevettabilità dei farmaci*, in *Il Foro italiano*, 2004, n. 3, p. 183-185; TUOSTO C., *L'Organizzazione mondiale del commercio, i brevetti farmaceutici e i paesi in via di sviluppo*, in *Rassegna di diritto farmaceutico*, 2006, n. 3, p. 475 - 499; APICELLA D., *Farmaci e brevetti: studio di diritto comparato*, Torino, 2008; DESOGUS C., *Competition and innovation in the EU regulation of Pharmaceuticals: the case of parallel trade*, Cambridge, 2011; HIROKO Y., *Interpreting TRIPS: globalisation of intellectual property rights and access to medicines*, Oxford, 2011; ZAMBELLI M., *Commissione europea e concorrenza nel settore farmaceutico*, in *Il Diritto industriale*, 2011, n. 4, p. 374 - 375; CASABURI G., *Le nuove frontiere della disciplina brevettuale: il settore farmacologico, biotecnologico vegetale*, in *Ragiusan*, 2012, n. 333 - 334, p. 212 - 225; DEL CORNO G., *Domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, eccezione sperimentale e violazione brevettuale*, in *Rivista di diritto industriale*, 2012, p. 238 - 244; DRAGONI M., *I farmaci biosimilari: breve analisi dello scenario internazionale e alcune riflessioni circa le recenti evoluzioni italiane*, in *Rassegna di diritto farmaceutico*, 2013, n. 3, p. 489 - 515; SCUFFI M., *I certificati complementari di protezione: l'evoluzione della giurisprudenza sui termini di prolungamento brevettuale nell'ambito di protezione*, in *Rivista di Diritto industriale*, 2015, n. 1, p. 5 - 17.

Autorevole dottrina sul punto osserva infatti che *“la normativa comunitaria fin dagli inizi non solo considera le due finalità come le sole da perseguire in materia, ma le considera inoltre come due finalità strettamente intrecciate l’una all’altra: se la tutela della salute è affermata come l’obiettivo essenziale, questa – si dice – dev’essere raggiunta peraltro avvalendosi di mezzi che non ostacolino lo sviluppo dell’industria farmaceutica e gli scambi dei prodotti medicinali in seno alla Comunità; a sua volta, la rimozione degli ostacoli alla libera circolazione dei farmaci non può realizzarsi che attraverso misure adeguate e coerenti come l’obiettivo essenziale della protezione della salute”*<sup>63</sup>.

Si ricorda che in via generale per il medicinale non orfano la direttiva 83/2001<sup>64</sup>, che istituisce un *“Codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano”*, prevede diversi tipi di autorizzazione all’immissione in commercio, in particolare prevede: una procedura cd. *di mutuo riconoscimento* che permette al richiedente di ottenere l’autorizzazione all’immissione in commercio di un medicinale, in più di uno Stato membro, qualora esso abbia già ottenuto un’autorizzazione all’immissione in commercio in uno Stato membro, definito *“Stato membro di riferimento”*<sup>65</sup>; una procedura c.d. *decentrata* che può essere avviata dal richiedente qualora egli desideri ottenere una autorizzazione in più di uno Stato membro dell’Unione europea ma non l’abbia ancora ottenuta in nessuno di essi; ed infine la procedura c.d. *nazionale*, che permette di ottenere al richiedente un’autorizzazione all’immissione in commercio in un solo Stato membro<sup>66</sup>.

<sup>63</sup> PASTORI G., *La normativa comunitaria in tema di autorizzazione e vigilanza sui medicinali dalla direttiva n. 65/65 al regolamento n. 2309/1993*, in *Rivista italiana di diritto pubblico comunitario*, 1996, n. 2, p. 330. Per una disamina delle più rilevanti sentenze della Corte di Giustizia sul punto si rinvia a FERRARI G. F., *Il diritto farmaceutico crocevia della giurisprudenza europea*, in *Diritto pubblico comparato ed europeo*, 2004, n. 1, p. 389 – 391.

<sup>64</sup> Evidenzia CAMPIGLIO C., *La lotta all’inflazione di medicinale falsificati nel mercato dell’UE*, in *Diritto del commercio internazionale*, 2012, n. 2, p. 291 che *“la direttiva 2001/83/CE ha superato la precedente distinzione tra medicinale immunologici, medicinale omeopatici, radio farmaci e medicinale derivanti dal sangue o dal plasma umano e, a seguito delle ripetute modifiche di cui è stata oggetto, si applica oggi anche ai medicinale per terapie avanzate e ai medicinale vegetali. Solo i cd. medicinale orfano – destinati alla diagnosi e cura delle malattie rare – continuano a godere di un regime speciale”*. Tale direttiva è stata recepita in Italia con d.lgs. 24 aprile 2006, n. 219.

<sup>65</sup> *“Gli Stati membri interessati riconoscono l’autorizzazione all’immissione in commercio rilasciata dallo Stato membro di riferimento”*, così art. 28, comma 2, della Direttiva 2001/83/CE.

<sup>66</sup> Storicamente il procedimento di autorizzazione all’immissione in commercio di un medicinale affonda le sue radici negli anni 60 del secolo scorso quando con la Direttiva 65/65/CEE l’immissione in commercio dei farmaci è stata oggetto di regolamentazione da parte del legislatore europeo che *“stabiliva per la prima volta il principio che nessun medicinale potesse essere messo in commercio senza preventiva autorizzazione, e obbligava gli Stati membri ad adottare procedure di autorizzazione idonee ad assicurare la qualità, la sicurezza e l’efficacia dei farmaci presenti sul mercato”* così SAVONA P., *L’autorizzazione all’immissione in commercio dei farmaci tra diritto comunitario e diritto interno*, in *Giustamm*, 2011, n. 11, p. 28. Successivamente la Direttiva 75/318 e la Direttiva 75/319 ampliano e rafforzano quanto già previsto dalla direttiva 65/65/CE: con la prima di esse si pervenne alla definizione dei protocolli analitici, tossico - farmacologici e clinici in materia di sperimentazione delle specialità medicinale che le Autorità nazionali devono utilizzare; mentre la seconda Direttiva disciplina l’istituzione di uno specifico comitato per le specialità medicinale composto da rappresentanti degli Stati membri e dalla Commissione, con il compito di esprimere

Il medicinale *orfano* per essere immesso in commercio nell'Unione europea, ai sensi dell'art. 8 del Regolamento 141/2000, deve essere sottoposto ad una procedura di autorizzazione all'immissione in commercio cd. *centralizzata* che consiste, cioè, nel rilascio di una unica autorizzazione all'immissione in commercio valevole in tutti gli Stati membri dell'Unione europea.

La procedura di autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata, è disciplinata dal Regolamento 726/2004, che prevede che detto procedimento prenda avvio con la presentazione della domanda all'Agenzia europea per il medicinale<sup>67</sup>; a norma dell'art. 6 del suddetto Regolamento tale richiesta deve contenere *“specificamente ed esaustivamente le informazioni”*, nonché una serie di documenti che devono attestare le sperimentazioni cliniche del medicinale orfano; se tali sperimentazioni sono effettuate in un Paese non appartenente all'Unione europea devono comunque ottemperare ai requisiti etici previsti dalla Direttiva 2001/20/CE<sup>68</sup>: in particolare, le *“informazioni e documenti tengono conto del carattere unico e comunitario dell'autorizzazione richiesta e, tranne in casi eccezionali riguardanti l'applicazione del diritto in materia di marchi, prevedono l'utilizzazione di una denominazione unica per il medicinale”*<sup>69</sup>.

In caso di medicinale per uso umano che contenga organismi geneticamente modificati, ovvero da essi costituiti, la domanda di autorizzazione deve essere accompagnata da ulteriori informazioni<sup>70</sup> (cioè da una copia del consenso scritto delle autorità competenti all'emissione deliberata nell'ambiente<sup>71</sup>, da una scheda tecnica completa<sup>72</sup>, da una valutazione dei rischi ambientali<sup>73</sup> e dai risultati di tutti gli studi eseguiti a fini di ricerca o di sviluppo<sup>74</sup>).

---

un parere sulla conformità alle specialità medicinale alle condizioni previste dalla normativa comunitaria. La medesima Direttiva perviene ad una rideterminazione delle misure dei criteri in materia di domanda all'immissione in commercio del medicinale, nonché in materia di fabbricazione ed importazione del medicinale dai Paesi terzi e di vigilanza e sanzioni. Ma è solo negli anni 90 che il legislatore europeo individua con precisione le singole tipologie procedurali in materia di autorizzazioni per il medicinale ad uso umano, e tra esse disciplina una *procedura centralizzata* di autorizzazione, (Regolamento 2309/93), ed una *procedura decentralizzata* (Direttiva 93/39). La tipizzazione dei procedimenti autorizzatori in due distinte procedure costituisce solo la premessa di una nuova riflessione del legislatore europeo che lo condurrà ad articolare in modo più compiuto tali procedure. Negli anni Duemila vengono previste nuove procedure di autorizzazione all'immissione in commercio che vengono codificate all'interno della Direttiva 2001/83 che perviene ad una prima vera armonizzazione delle normative nazionali relative alla sperimentazione clinica per i medicinali ad uso umano, mentre nel 2004 viene emanato il Regolamento n. 726 (che sostituisce il precedente Regolamento 2093/93).

<sup>67</sup> Art. 4, comma 1, del Reg. 726/2004.

<sup>68</sup> Relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di un medicinale ad uso umano.

<sup>69</sup> Art. 6, comma 1, del Reg. 726/2004.

<sup>70</sup> Art. 6, comma 2, del Reg. 726/2004.

<sup>71</sup> Art. 6, comma 2, lettera a), del Reg. 726/2004.

<sup>72</sup> Art. 6, comma 2, lettera b), del Reg. 726/2004.

<sup>73</sup> Art. 6, comma 2, lettera c), del Reg. 726/2004.

A seguito della presentazione della domanda l'Agenzia provvede a che il parere del Comitato per i medicinale per uso umano<sup>75</sup> sia rilasciato entro i 210 giorni<sup>76</sup> successivi al ricevimento di una domanda valida<sup>77</sup>; è compito del Comitato verificare che le informazioni e i documenti presentati siano conformi a quanto disposto dalla normativa comunitaria (in particolare dalla Direttiva 2001/83), ed esaminare *“se ricorrano le condizioni alle quali il presente Regolamento assoggetti il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio”*<sup>78</sup>. Sempre all'interno del procedimento di autorizzazione, spetta al Comitato richiedere ad un laboratorio ufficiale di controllo del medicinale *“di testare il medicinale per uso umano, le sue materie prime e, se necessario, i prodotti intermedi o altri componenti, per assicurare che i metodi di controllo utilizzati dal fabbricante, e descritti nella domanda, siano soddisfacenti”*<sup>79</sup>.

Il Comitato può altresì domandare al richiedente ulteriori informazioni relative alla istanza di immissione in commercio di un medicinale; in questo caso il termine procedimentale per il rilascio del parere è sospeso fino alla presentazione delle informazioni complementari richieste<sup>80</sup>.

Il soggetto richiedente l'autorizzazione viene poi informato tempestivamente dall'Agenzia allorquando dal parere del Comitato emerge la necessità di modificare, correggere o integrare la

---

<sup>74</sup> Art. 6, comma 2, lettera d), del Reg. 726/2004.

<sup>75</sup> A norma dell'art. 5, comma 2 del Reg. 726/2004 *“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”*.

<sup>76</sup> Nel caso in cui si tratti di un medicinale per uso umano contenente organismi geneticamente modificati il parere del comitato deve rispettare tutti i requisiti di sicurezza e per l'ambiente stabiliti dalla Direttiva 2001/18 relativa all'emissione deliberata nell'ambiente di organismi geneticamente modificati.

<sup>77</sup> Art. 6, comma 3, del Reg. 726/2004. La durata dell'analisi dei dati scientifici inerenti la richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio deve essere di almeno ottanta giorni, *“salvo il caso in cui il relatore ed il correlatore dichiarino di aver ultimato la loro valutazione entro il termine di detto periodo”* (art. 6, comma 3, del Reg. 726/2004). Lo stesso comitato per il medicinale per uso umano può altresì, sulla base di una richiesta debitamente motivata, *“sollecitare la proroga della durata dell'analisi dei dati scientifici della pratica di richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio”* (art. 6, comma 3, del Reg. 726/2004).

<sup>78</sup> Art. 7, comma 1, lettera a), del Reg. 726/2004.

<sup>79</sup> Art. 7, comma 1, lettera b), del Reg. 726/2004.

<sup>80</sup> Art. 7, comma 1, lettera c), del Reg. 726/2004. Al comitato è peraltro attribuita la facoltà di richiedere informazioni ai singoli Stati membri per verificare se il fabbricante di un medicinale o un importatore da un Paese terzo è in grado di fabbricare il medicinale interessato, e/o di effettuare i controlli necessari (art.8, comma 1, del Reg. 726/2004). Al comitato sono inoltre attribuiti poteri ispettivi particolarmente significativi, potendo ad esempio *“esigere che il richiedente sottoponga il sito di fabbricazione del medicinale interessato a un'ispezione specifica”* (art. 8, comma 2, del Reg. 726/2004), che possono avvenire senza preavviso e che possono essere svolte da *“ispettori dello Stato membro adeguatamente qualificati, i quali possono essere accompagnati da un relatore o da un esperto designato dal comitato”* (art. 8, comma 2, del Reg. 726/2004).

domanda di autorizzazione<sup>81</sup>: in questo caso entro il termine di 15 giorni successivi al ricevimento del parere del Comitato, il richiedente può comunicare per iscritto all'Agenzia la propria intenzione di presentare domanda di riesame allegando, entro 60 giorni dal ricevimento del parere, le proprie osservazioni e motivazioni<sup>82</sup>: trascorso tale termine, il Comitato riesamina il proprio parere, le motivazioni e le osservazioni sono allegate al parere definitivo<sup>83</sup>.

Il parere definitivo viene poi trasmesso dall'Agenzia alla Commissione europea, agli Stati membri e al richiedente l'autorizzazione stessa entro 15 giorni dalla sua adozione<sup>84</sup>: il parere è accompagnato da una specifica relazione *“che descrive la valutazione del medicinale da parte del Comitato ed espone le ragioni che motivano le sue conclusioni”*<sup>85</sup>.

Una volta acquisito il parere del Comitato per il medicinale per uso umano, la Commissione europea elabora un *“progetto di decisione”* (ai sensi dell'art. 10, comma 1, del Regolamento 726/2004) relativo alla domanda, che è trasmesso ad ogni Stato membro ed allo stesso richiedente<sup>86</sup>; se il progetto di decisione della Commissione europea differisce dal parere non

---

<sup>81</sup> In particolare se la domanda non è conforme ai criteri di autorizzazione fissati dal presente Regolamento; il riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto dal richiedente deve essere modificato; l'etichettatura o il foglietto illustrativo del prodotto non è conforme al titolo V della Direttiva 2001/83/CE; se l'autorizzazione deve essere rilasciata subordinandola alle condizioni di cui all'articolo 14, paragrafi 7 e 8.

<sup>82</sup> Art. 9, comma 2, del Reg. 726/2004.

<sup>83</sup> Art. 9, comma 2, del Reg. 726/2004.

<sup>84</sup> Art. 9, comma 3, del Reg. 726/2004.

<sup>85</sup> Art. 9, comma 3, del Reg. 726/2004. Al parere favorevole del comitato alla immissione in commercio del medicinale interessato sono altresì allegati una serie significativa di documenti, e cioè una bozza di riassunto delle caratteristiche del prodotto; una raccomandazione relativa alla frequenza della presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza; l'elenco dettagliato delle condizioni o restrizioni che dovrebbero essere imposte alla fornitura o all'uso del medicinale interessato; l'elenco dettagliato delle condizioni o restrizioni raccomandate per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale; informazioni dettagliate sulle misure raccomandate per garantire l'uso sicuro del medicinale da includere nel sistema di gestione dei rischi; se opportuno, informazioni dettagliate sull'obbligo raccomandato di effettuare studi sulla sicurezza dopo l'autorizzazione o di rispettare gli obblighi relativi alla registrazione o alla segnalazione dei sospetti effetti collaterali negativi; informazioni dettagliate sull'obbligo raccomandato di effettuare studi sull'efficacia dopo l'autorizzazione ove siano individuate problematiche connesse ad alcuni aspetti dell'efficacia del medicinale ed esse possano essere risolte soltanto dopo l'immissione in commercio del medicinale; la bozza del testo dell'etichettatura e del foglietto illustrativo, proposta dal richiedente; la relazione di valutazione riguardante i risultati dei test farmacologici e preclinici e degli studi clinici e riguardante il sistema di gestione dei rischi e il sistema di farmacovigilanza per il medicinale interessato (art. 9, comma 4, del Reg. 726/2004).

<sup>86</sup> Art. 10, comma 1, del Reg. 726/2004. Risulta rilevante sottolineare come a norma del Regolamento 469/2009 sia possibile richiedere un certificato protettivo complementare che permette di prolungare la durata di un brevetto relativo ad uno specifico prodotto medicinale o fitosanitario al fine di recuperare il tempo intercorso tra la data della domanda di brevetto e l'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto. Ciò dipende dal fatto che il periodo che intercorre fra il deposito di una domanda di brevetto per un nuovo medicinale e l'autorizzazione di immissione in commercio dello stesso, riduce la protezione effettiva conferita dal brevetto a una durata insufficiente ad ammortizzare gli investimenti effettuati nella ricerca. In tema MONICA A., *Il certificato protettivo complementare per il medicinale: le pronunce interpretative della Corte di giustizia UE sulle condizioni di rilascio e il rapporto con l'autorizzazione all'immissione in commercio*, in *Rivista italiana di diritto pubblico comunitario*, 2012, n. 1, p. 395-409.

vincolante dell'Agenzia<sup>87</sup>, la Commissione europea *“acclude una spiegazione dettagliata delle differenze”*<sup>88</sup>. La decisione definitiva di rilascio o di diniego dell'autorizzazione è adottata dalla Commissione entro i 15 giorni successivi alla conclusione della procedura<sup>89</sup>.

Se la Commissione ritiene altresì che le osservazioni scritte presentate da uno Stato membro *“sollevino importanti questioni nuove di natura scientifica o tecnica non trattate nel parere dell'Agenzia, il Presidente sospende la procedura e rinvia la domanda all'Agenzia per un supplemento d'esame”*<sup>90</sup>.

Una volta rilasciata l'autorizzazione, l'Agenzia può imporre al titolare dell'autorizzazione alcuni obblighi aggiuntivi, quali, ad esempio, l'obbligo di effettuare uno studio sulla sicurezza *“se esistono problematiche quanto ai rischi per un medicinale autorizzato”*<sup>91</sup>, ovvero di effettuare uno studio sull'efficacia del medicinale, qualora *“le conoscenze della malattia o la metodologia clinica indichino che le precedenti valutazioni dell'efficacia potrebbero essere riviste in misura significativa”*<sup>92</sup>.

Tali obblighi devono essere notificati per iscritto, e devono esplicitare gli obiettivi ed i termini per la presentazione e l'effettuazione dello studio<sup>93</sup>.

A fronte dell'imposizione di tali obblighi il titolare dell'autorizzazione può presentare osservazioni scritte<sup>94</sup>, e sulla base di esse e del parere rilasciato dell'Agenzia, la Commissione può decidere di ritirare o confermare l'imposizione di obblighi aggiuntivi: se la Commissione conferma l'obbligo aggiuntivo, l'autorizzazione è modificata *“per inserire detto obbligo quale condizione per l'autorizzazione stessa”*<sup>95</sup>.

La Commissione nega l'autorizzazione allorché il richiedente *“non ha dimostrato in modo adeguato e sufficiente la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale”*<sup>96</sup>, ovvero se *“le informazioni o i documenti forniti dal richiedente ... non sono corretti o se l'etichettatura o i*

---

<sup>87</sup> Come sottolineato dal Tribunale di primo grado, sentenza del 22 gennaio 2015, T – 140/12, *Teva Pharma BV contro Agenzia europea dei medicinali*, punto 53, il parere del comitato è quindi considerato *“uno degli atti preparatori della decisione della Commissione che autorizza l'immissione in commercio del medicinale”*.

<sup>88</sup> Art. 10, comma 1, del Reg. 726/2004.

<sup>89</sup> Art. 10, comma 2, del Reg. 726/2004.

<sup>90</sup> Art. 10, comma 4, del Reg. 726/2004.

<sup>91</sup> Art. 10 bis, comma 1, lettera a), del Reg. 726/2004.

<sup>92</sup> Art. 10 bis, comma 1, lettera b), del Reg. 726/2004.

<sup>93</sup> Art. 10 bis, comma 1, del Reg. 726/2004.

<sup>94</sup> Art. 10 bis, comma 2, del Reg. 726/2004; in particolare il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha trenta giorni dal ricevimento della notifica scritta per presentare osservazioni scritte.

<sup>95</sup> Art. 10 bis, comma 3, del Reg. 726/2004.

<sup>96</sup> Art. 12, comma 1, del Reg. 726/2004.

*foglietti illustrativi proposti dal richiedente non sono conformi al titolo V della Direttiva 2001/83/CE*<sup>97</sup>.

Il diniego dell'autorizzazione costituisce per il richiedente divieto assoluto ad immettere in commercio il medicinale interessato all'interno di tutto il territorio della Comunità<sup>98</sup>, e le motivazioni del diniego *“sono rese accessibili al pubblico”*<sup>99</sup>.

A seguito del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale *orfano* l'Unione europea 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”*<sup>100</sup>, dando così vita all'esclusiva di mercato che permette al produttore di avere un rendimento economico certo rispetto all'investimento effettuato per le ricerche e lo sviluppo del medicinale *orfano*.

In proposito si segnala che il periodo di esclusiva relativo alla vendita del medicinale *orfano* può essere ridotto a sei anni, allo scadere del quinto anno, se *“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”*<sup>101</sup>.

In deroga a quanto previsto per l'attribuzione dell'esclusiva di mercato può essere invece concessa un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale simile con le stesse indicazioni terapeutiche del medicinale *orfano* di riferimento qualora *“il titolare dell'autorizzazione per il medicinale orfano originale abbia dato il proprio consenso al secondo richiedente, oppure il titolare dell'autorizzazione per il medicinale orfano originale non sia in grado di fornire una quantità sufficiente del medicinale in questione, oppure il secondo richiedente dimostri nella sua*

---

<sup>97</sup> Sottolinea SAVONA P., *L'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci tra diritto comunitario e diritto interno*, in *Giust. Amm.*, 2011, n. 11, p. 34 che nonostante sembri che *“la disposizione sia articolata in termini perentori, che sembrano imporre al richiedente di fornire la prova della assoluta sicurezza (oltre che della efficacia e qualità) del farmaco da autorizzare (dimostrazione all'evidenza impossibile, dal momento che non esiste un farmaco che non presenti rischi anche minimi di effetti collaterali), un'analisi del preambolo e di altre disposizioni del regolamento giustificano un'altra interpretazione”*.

<sup>98</sup> Art. 12, comma 2, del Reg. 726/2004. Con specifico riferimento al diniego relativo al rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale in circostanze eccezionali, cioè in attuazione di quelle considerate all'Allegato I, parte 2 della Direttiva 2001/83, si veda la pronuncia del Tribunale di primo grado del 4 luglio 2013, T – 301/12.

<sup>99</sup> Art. 12, comma 3, del Reg. 726/2004.

<sup>100</sup> Art. 8, comma 1 del Reg. 141/2000.

<sup>101</sup> Art. 8, comma 2 del Reg. 141/2000.

*domanda che il secondo medicinale, benché simile al medicinale orfano già autorizzato, è più sicuro, più efficace o comunque clinicamente superiore*<sup>102</sup>.

La disposizione prevede anche che la Commissione europea emani uno specifico atto giuridico che pervenga alla definizioni di “medicinale simile” e di medicinale “clinicamente superiore”; a tale scopo il Regolamento 847/2000, al Considerando n. 2, chiarisce la necessità di precisare “*nel dettaglio, ad ausilio degli sponsor e del Comitato per i medicinale orfano, i fattori da prendere in considerazione per stabilire la prevalenza di un'affezione, la probabile redditività dell'investimento e l'adeguatezza dei metodi alternativi di diagnosi, profilassi o terapia*”.

Nello specifico il Regolamento 847/2000 stabilisce all'art. 3 come per “medicinale simile” debba intendersi “*un medicinale contenente uno o più principi attivi simili a quelli contenuti in un medicinale orfano già autorizzato, con la stessa indicazione terapeutica*” ed invece per medicinale “clinicamente superiore” si debba considerare “*un medicinale che apporta un significativo beneficio terapeutico o diagnostico rispetto ad un medicinale orfano autorizzato, a seguito di uno o più dei seguenti effetti: maggiore efficacia rispetto ad un medicinale orfano autorizzato (valutato in base all'effetto su un endpoint clinicamente significativo in sperimentazioni cliniche adeguate e ben controllate); in genere si tratta di fornire i medesimi elementi probanti richiesti a supporto di una pretesa efficacia comparata fra due medicinali distinti; di norma saranno necessarie sperimentazioni cliniche comparate dirette, sebbene possano essere utilizzate comparazioni basate su altri endpoint, compresi endpoint surrogati; in ogni caso l'approccio metodologico dovrà essere giustificato; oppure una maggiore sicurezza per una frazione considerevole della o delle popolazioni target, in alcuni casi saranno necessarie sperimentazioni cliniche comparate dirette; oppure, in casi eccezionali, ove non sia dimostrata né una maggior efficacia né una maggior sicurezza, una dimostrazione che il medicinale dia un sensibile contributo, per altra via, alla diagnosi o alla cura del paziente*”.

Con riferimento alle particolarità inerenti il rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio ad un medicinale simile la Commissione europea emana nel 2008 una *Guideline*<sup>103</sup> che chiarisce che la valutazione per determinare se un medicinale possa essere dichiarato simile ad un

<sup>102</sup> Art. 8, comma 3 del Reg. 141/2000. Con specifico riferimento al medicinale *orfano* rivolto alla popolazione pediatrica, cioè la popolazione compresa tra 0 e 18 anni, il Regolamento n. 1901 del 12 dicembre 2006 prevede all'art. 37 che l'esclusiva di mercato sia estesa da dieci e dodici anni, per una compiuta analisi del Regolamento inerente i medicinali pediatrici si rinvia per tutti a JACCHIA R. *Il nuovo Regolamento comunitario sui medicinali pediatrici*, in *Il Diritto industriale*, 2008, n. 3, p. 213 – 219.

<sup>103</sup> Gazzetta ufficiale dell'Unione europea C 242/08 del 23 settembre 2008.

medicinale *orfano* deve considerare le caratteristiche inerenti la struttura molecolare<sup>104</sup>, il meccanismo di azione<sup>105</sup> e l'indicazione terapeutica del medicinale<sup>106</sup>.

### **3.1. (segue) L'autorizzazione all'immissione in commercio "condizionata" del medicinale orfano.**

Giunti a questo punto del nostro studio, pare opportuno sottolineare come accanto alla procedura di autorizzazione all'immissione in commercio, la normativa europea preveda una ulteriore e specifica procedura di autorizzazione all'immissione in commercio cd. "condizionata" che può essere richiesta per il medicinale *orfano* a norma dell'art. 2, comma 3 del Regolamento 29 marzo 2006, n. 507<sup>107</sup>.

Il Regolamento infatti prevede che quando il richiedente presenta domanda di autorizzazione all'immissione in commercio condizionata, debba corredare tale richiesta con informazioni dettagliate che attestano che il medicinale rispetti le condizioni stabilite dal Regolamento medesimo, e più precisamente che il rapporto rischio/beneficio del medicinale risulti positivo; che sia probabile che il richiedente possa in seguito fornire dati clinici completi; che il medicinale risponda ad esigenze mediche insoddisfatte; che i benefici per la salute pubblica derivanti dalla disponibilità immediata sul mercato del medicinale in questione superino il rischio inerente al fatto che occorranza ancora dati supplementari. Se tali condizioni sono rispettate il Regolamento prevede che l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata possa essere rilasciata *"malgrado non siano stati forniti dati clinici completi in merito alla sicurezza e all'efficacia del medicinale"* (art. 4, comma 1).

A seguito del rilascio di questo particolare tipo di autorizzazione il medesimo Regolamento pone in capo al titolare dell'autorizzazione l'obbligo specifico *"di completare gli studi in corso o di condurre nuovi studi al fine di confermare che il rapporto rischio/beneficio è positivo"*<sup>108</sup>: possono

<sup>104</sup> Come esplicitate nel dettaglio nella sezione 2.1 della Guideline 2008/C 242/08.

<sup>105</sup> Come richiamate nella sezione 2.2 della Guideline 2008/C 242/08.

<sup>106</sup> Come sancito nella sezione 2.3 della Guideline 2008/C 242/08.

<sup>107</sup> La procedura di autorizzazione all'immissione in commercio condizionata può essere altresì richiesta per medicinale destinati al trattamento, alla prevenzione o alla diagnosi di malattie gravemente invalidanti o potenzialmente letali ovvero per i medicinale da utilizzare in situazioni di emergenza in risposta a minacce per la salute pubblica, debitamente riconosciute dall'Organizzazione mondiale della sanità ovvero dalla Unione europea.

<sup>108</sup> Art. 5, comma 1 del Reg. 507/2006.

altresì essergli imposti obblighi specifici in relazione alla raccolta di dati di farmacovigilanza; tali obblighi sono corredati da un calendario per soddisfarli.

Nel momento in cui tali obblighi vengono soddisfatti, il Comitato può, in qualunque momento, adottare un parere favorevole al rilascio di un'autorizzazione centralizzata<sup>109</sup>.

L'autorizzazione all'immissione in commercio può essere rinnovata annualmente (art. 6) mediante la presentazione della domanda di rinnovo all'Agenzia, almeno sei mesi prima della scadenza dell'autorizzazione stessa, unitamente ad una specifica relazione che attesti il rispetto degli obblighi specifici. Tale richiesta è valutata dal Comitato per il medicinale per uso umano, che entro 90 giorni formula un parere in cui verifica se gli obblighi specifici e la tempistica prevista sono stati mantenuti o modificati.

Il Regolamento prevede che sia poi data specifica comunicazione nelle informazioni riassuntive del prodotto e nel foglietto illustrativo che il medicinale è un medicinale che possiede un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata<sup>110</sup>.

Il medesimo Regolamento prevede anche che un richiedente possa chiedere all'Agenzia di formulare un parere che indichi se un medicinale che è in corso di sviluppo possa essere considerato idoneo alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio condizionata<sup>111</sup>.

#### ***4. Gli incentivi economici a favore del medicinale orfano previsti dall'ordinamento giuridico dell'Unione europea.***

Come abbiamo avuto modo di analizzare il legislatore dell'Unione con l'emanazione del Regolamento 141/2000 elabora una disciplina organica inerente le procedure di assegnazione della qualifica di medicinale *orfano* e di autorizzazione all'immissione in commercio. Ai fini di questo studio ci pare di notevole interesse sottolineare che il legislatore ha dedicato una specifica attenzione alla necessità di porre in essere una serie di azioni di tipo economico finalizzate allo sviluppo di medicinale *orfano*<sup>112</sup>.

<sup>109</sup> Art. 7 del Reg. 507/2006.

<sup>110</sup> Art. 8 del Reg. 507/2006.

<sup>111</sup> Art. 10 del Reg. 507/2006.

<sup>112</sup> Considerando n. 3 del Reg. 141/2000.

Appare infatti opportuno evidenziare che in assenza di incentivi le aziende farmaceutiche non investirebbero spontaneamente fondi nella ricerca e nello sviluppo di questo particolare medicinale, ragione per cui il legislatore dell'Unione prevede diverse tipologie di incentivi diretti ad esse.

Il suddetto Regolamento infatti al considerando 3 richiama che *“nell'Unione europea sono state intraprese sinora solo azioni limitate per promuovere lo sviluppo del medicinale orfano, sia a livello nazionale che comunitario; per poter sfruttare un mercato più ampio possibile ed evitare la dispersione di risorse limitate tali azioni trovano migliore riscontro se svolte a livello comunitario; un intervento comunitario è preferibile ad una serie di provvedimenti nazionali non coordinati fra loro, che possono dar luogo a distorsioni della concorrenza e creare ostacoli agli scambi intracomunitari”*.

Tale presupposto è riscontrabile nell'art. 9 del Regolamento 141/2000 che stabilisce che il medicinale *orfano* possa *“beneficiare di incentivi messi a disposizione dalla Comunità e dagli Stati membri allo scopo di promuovere la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio del medicinale orfano e in particolare delle misure di aiuto alla ricerca a favore delle piccole e medie imprese previste dai programmi quadro di ricerca e sviluppo tecnologico”*.

Possiamo evidenziare quindi come un primo ed importante incentivo economico per le imprese che sviluppano un medicinale *orfano* sia l'obbligo<sup>113</sup> di presentazione di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio centralizzata.

Come sottolineato in dottrina quest'ultima, sin dalla sua istituzione avvenuta ad opera del Regolamento 2309/93, *“risponde all'obiettivo di contribuire a ridurre i problemi legati alle divergenti valutazioni degli Stati membri nelle procedure di autorizzazione domestiche relative ad una medesima tipologia di prodotto farmaceutico”*<sup>114</sup>, generando quindi un risparmio di tipo economico per l'impresa che non dovrà sostenere i costi relativi alla presentazione di molteplici domande di autorizzazione in diversi Stati membri.

Sempre in questo senso, di notevole rilievo, è anche la già citata previsione, contenuta nell'art. 8 del Regolamento 141/2000, che attribuisce l'esclusiva di mercato per un periodo di 10 anni a seguito della concessione dell'autorizzazione comunitaria all'immissione in commercio di un medicinale *orfano*.

<sup>113</sup> Art. 3, comma 1 del Reg. 726/2004 che richiama l'elenco dei medicinali contenuto nell'allegato del medesimo Regolamento.

<sup>114</sup> GENESIN N. P., *La disciplina dei farmaci*, in FERRARA R. (a cura di), *Salute e sanità*, Milano, 2010.

Una diversa forma di incentivo è altresì rappresentata dall'assistenza per l'elaborazione di diversi documenti; in questo senso, a norma dell'art. 6 del Regolamento 141/2000, prima di presentare una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, lo *sponsor* 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"*.

Sempre con riferimento agli incentivi economici per lo sviluppo del medicinale *orfan*, è interessante richiamare anche le previsioni contenute nel Regolamento del 15 dicembre 2005, n. 2049 riservate alle sole piccole e medie imprese che operino in ambito farmaceutico; tale Regolamento prevede agevolazioni relative al pagamento delle tasse spettanti all'Agenzia europea per il medicinale da parte delle micro e piccole imprese per le quali è prevista la possibilità di pagare tasse ridotte, di differire il pagamento ovvero di beneficiare di un'assistenza amministrativa (art.1).

Un'analisi a parte meritano gli incentivi economici di natura monetaria contenuti in specifici programmi d'azione comunitaria che si occupano in generale della salute dei cittadini dell'Unione: tra essi si ricorda la Decisione del Parlamento europeo e del Consiglio del 29 aprile 1999, n. 1295 contenente un *"Programma d'azione comunitaria sulle malattie rare nel quadro dell'azione nel settore della sanità pubblica (1999 – 2003)"*, il cui obiettivo, a norma dell'art. 1 era quello di contribuire *"a garantire un livello elevato di protezione sanitaria contro le malattie rare migliorando le conoscenze in materia, in particolare incentivando la creazione di una rete europea di informazioni coerente e complementare sulle malattie rare e facilitando l'accesso alle informazioni su tali malattie"*, nonché *"incoraggiando e rafforzando la collaborazione transnazionale tra le organizzazioni di volontariato e professionali impegnate nell'assistenza alle suddette persone"* e *"favorendo la sorveglianza delle malattie rare"*.

Gli obiettivi del programma sono realizzati attraverso una serie di azioni *ad hoc*, e precisamente mediante l'istituzione di una Rete europea sulle malattie rare<sup>115</sup>; la formazione e l'aggiornamento delle conoscenze dei professionisti nel campo della sanità al fine di migliorare la diagnosi precoce delle malattie rare; la promozione della collaborazione transnazionale, nonché il coordinamento a

---

<sup>115</sup> Il tema della rete europea sulle malattie rare è ripreso dalla Direzione generale per la salute e la tutela dei consumatori nel programma annuale di lavoro 1999 – 2000 che prevede di attivare uno specifico indirizzo internet che pervenga alla raccolta dei dati esistenti in banche dati che contengano: denominazione della malattia, sinonimi, descrizione generale dei disturbi, sintomi, cause, dati epidemiologici, misure di prevenzione, trattamenti standard, prove cliniche, laboratori diagnostici e consultazioni specialistiche, programmi di ricerca nonché un elenco delle fonti che possono essere contattate per ulteriori informazioni sulle affezioni.

livello europeo al fine di favorire la continuità del lavoro e la cooperazione transnazionale; ed infine il sostegno ed il monitoraggio delle malattie rare all'interno degli Stati membri, nonché la promozione e la formazione di esperti interessati alla gestione di tali malattie e alla rapida risposta al fenomeno dei raggruppamenti<sup>116</sup>.

Al fine di selezionare i progetti presentati nell'ambito del Programma sopra indicato, la Commissione europea è assistita da un Comitato composto da due rappresentanti designati da ciascuno Stato membro e presieduto da un rappresentante della Commissione<sup>117</sup>. A norma dell'art. 5 della Decisione 1295/1999 è compito di tale Comitato dotarsi di un Regolamento interno e stabilire un programma di lavoro annuo, nonché di definire le procedure di valutazione, le modalità di diffusione dei risultati; le modalità di coordinamento con i programmi e le iniziative, nonché le modalità di cooperazione con le istituzioni.

A livello procedurale è previsto che il Comitato formuli un parere sui progetti anche se il vero potere decisionale rimane in mano alla Commissione che adotta misure immediatamente applicabili<sup>118</sup>; tuttavia se *"tali misure non sono conformi al parere espresso dal Comitato, la Commissione le comunica immediatamente al Consiglio; in tal caso la Commissione differisce di due mesi, a decorrere dalla data della comunicazione, l'applicazione delle misure da essa decise ovvero il Consiglio, deliberando a maggioranza qualificata, può prendere una decisione diversa"*<sup>119</sup>.

È compito del rappresentante della Commissione informare regolarmente il Comitato sui contributi finanziari accordati e sulle proposte della Commissione o iniziative della Comunità in merito ad altri programmi direttamente connessi con il presente programma.

Anche la successiva Decisione della Commissione del 23 settembre 2002, n. 1786, adotta un Primo Programma d'azione comunitario nel campo della sanità pubblica finalizzato a garantire un alto livello di protezione della salute umana nella definizione e attuazione di tutte le politiche e attività comunitarie, promuovendo una strategia sanitaria integrata e intersettoriale; a lottare contro le disparità nel settore della salute; ed infine ad incoraggiare la cooperazione tra Stati membri<sup>120</sup>.

---

<sup>116</sup> Tale programma prevedeva, a norma dell'art. 4 della Decisione 1295/1999, una dotazione finanziaria di 6,5 milioni di euro.

<sup>117</sup> Art. 5 della Decisione 1295/1999.

<sup>118</sup> Art. 5, comma 2 della Decisione 1295/1999.

<sup>119</sup> Art. 5, comma 2 della Decisione 1295/1999.

<sup>120</sup> Art. 2, comma 3 della Decisione 1786/2002.

Per poter raggiungere dette finalità il Programma incentrava la propria attenzione in primo luogo sulla necessità di migliorare l'informazione e le conoscenze per lo sviluppo della sanità pubblica; in secondo luogo si proponeva di accrescere la capacità di reagire rapidamente e in modo coordinato alle minacce che incombono sulla salute; ed infine promuovendo la tutela della salute nonché attuando una politica di prevenzione delle malattie<sup>121</sup>.

Con specifico riferimento alle malattie rare il Programma prevedeva di sviluppare strategie e meccanismi di prevenzione, nonché di implementare gli scambi di informazioni e le reazioni istituzionali.

Anche il successivo Programma d'azione comunitaria in materia di salute pubblica per il periodo 2008 – 2013 emanato con decisione del 23 ottobre 2007, n. 1350, riafferma che il Programma *“integra, sostiene e aggiunge valore alla politica degli Stati membri e contribuisce a una maggiore solidarietà e prosperità nell’Unione europea tutelando e promuovendo la salute e la sicurezza umane nonché migliorando la sanità pubblica”*<sup>122</sup>, a tale scopo tende a migliorare la sicurezza sanitaria dei cittadini, a promuovere la salute, anche riducendo le disparità sanitarie, a generare e diffondere informazioni e conoscenze sulla salute<sup>123</sup>. Con specifico riferimento alle malattie rare il Programma prevede di *“promuovere azioni in materia di prevenzione delle principali malattie di particolare importanza considerato il carico globale di malattia nella Comunità e in materia di malattie rare, ove l’azione comunitaria, affrontandone le cause determinanti, possa fornire un valore aggiunto notevole agli sforzi nazionali”*<sup>124</sup>.

Nel 2008, sullo specifico tema delle malattie rare, interviene altresì la Comunicazione della Commissione europea n. 679 che le definisce *“una sfida per l’Europa”*, ed in considerazione del limitato numero di pazienti e della scarsità delle conoscenze e competenze in materia definisce le malattie rare *“un settore molto particolare, cui l’Unione europea può apportare un elevatissimo valore aggiunto”*: in questo senso la Commissione si propone di *“definire una strategia comunitaria globale che consenta agli Stati membri di operare efficacemente per il riconoscimento,*

---

<sup>121</sup> Art. 2, comma 1 della Decisione 1786/2002. Al fine di raggiungere tutti i suoi obiettivi il programma è dotato di risorse finanziarie per 353,77 milioni di euro.

<sup>122</sup> Art 2, comma 1 della Decisione 1350/2007.

<sup>123</sup> Art. 2, comma 2 della Decisione 1350/2007.

<sup>124</sup> Punto 2.2.2 dell'allegato della Decisione 1350/2007. Il finanziamento generale per questo Programma viene stabilito in 321.500.000 euro.

*la prevenzione, la diagnosi, il trattamento, la cura e la ricerca nel campo delle malattie rare in Europa*<sup>125</sup>.

Per poter raggiungere questo obiettivo la Commissione sottolinea l'importanza di migliorare il riconoscimento e la visibilità delle malattie rare, sostenendo le azioni degli Stati membri nel settore.

Successivamente con una Raccomandazione dell'8 giugno 2009 anche il Consiglio europeo auspica un'azione nel settore delle malattie rare rinvenendo la necessità di elaborare piani e strategie nel settore delle malattie rare; definire, codificare e inventariare le malattie rare; migliorare la ricerca sulle malattie rare, individuare centri di competenze e reti europee di riferimento per le malattie rare; riunire a livello europeo le competenze sulle malattie rare; nonché implementare la responsabilità delle organizzazioni dei pazienti<sup>126</sup>.

Il 22 febbraio 2011 la Commissione adotta una Decisione relativamente ai finanziamenti per l'anno 2011 del Programma d'azione comunitario in materia di salute 2008 – 2013, in cui viene previsto un finanziamento di 1.500.000 euro per l'assistenza alle reti europee d'informazione sulle malattie rare con l'obiettivo di finanziare un numero maggiore di reti poiché viene evidenziato come i pazienti traggono vantaggi diretti dalla creazione delle suddette reti, ovvero dalla creazione di registri europei delle malattie rare ovvero da altre forme di reti<sup>127</sup>.

La medesima Decisione prevede anche una dotazione finanziaria di 3 milioni di euro quale aiuto per l'adozione di piani di azione nazionali per la lotta contro le malattie rare (EUROPLAN) sottolineando che *“le procedure di accreditamento e di designazione delle reti europee di riferimento per le malattie rare devono essere oggetto di un accordo con gli Stati membri ed essere parte dei piani nazionali di lotta contro le malattie rare. Si tratterà di un'azione innovativa che garantisce la continuità e crea un nuovo quadro tecnico e politico di riferimento per i progetti relativi alle reti europee di riferimento sulle malattie rare”*<sup>128</sup>.

---

<sup>125</sup> Punto n. 3 della Comunicazione della Commissione 679/2008.

<sup>126</sup> Il 5 settembre 2014 la Commissione ha pubblicato la *“Relazione sull'esecuzione della Comunicazione della Commissione “le malattie rare: una sfida per l'Europa” (COM 2008 679) e della raccomandazione del Consiglio dell'8 giugno 2009 su un'azione nel settore delle malattie rare”*. Con tale Relazione la Commissione presenta una panoramica dell'attuazione della strategia nel campo delle malattie rare e rinviene la necessità di ulteriori azioni che possano migliorare la vita dei pazienti affetti da malattie rare.

<sup>127</sup> Punto 3.2.3.3 della Decisione del 22 febbraio 2011.

<sup>128</sup> Punto 3.2.3.4 della Decisione del 22 febbraio 2011.

Sul tema delle reti europee di riferimento e di informazione sulle malattie rare si sofferma anche il Regolamento dell'11 marzo 2014, n. 282 che istituisce il Terzo Programma d'azione dell'Unione in materia di salute per il periodo 2014 – 2020.

Questo nuovo Programma si pone quale obiettivo generale quello di *“integrare, sostenere e aggiungere valore alle politiche degli Stati membri per migliorare la salute dei cittadini dell'Unione e ridurre le disuguaglianze in termini di salute promuovendo la salute stessa, incoraggiando l'innovazione in ambito sanitario, accrescendo la sostenibilità dei sistemi sanitari e proteggendo i cittadini dell'Unione dalle gravi minacce sanitarie transfrontaliere”*<sup>129</sup>.

A tal fine il Programma individua quattro obiettivi specifici da perseguire: in primo luogo viene ribadito il principio *“la salute in tutte le politiche”* e tale principio informa ogni successiva azione dell'Unione volta a tutelare la salute ed a prevenire le malattie anche attraverso l'adozione di stili di vita sani; in secondo luogo il Programma mira a proteggere i cittadini dell'Unione dalle gravi minacce sanitarie transfrontaliere; in terzo luogo si prefigge di contribuire alla realizzazione di sistemi sanitari innovativi, efficienti e sostenibili; ed infine intende facilitare l'accesso a un'assistenza sanitaria migliore e più sicura per i cittadini dell'Unione<sup>130</sup>.

Il Programma prevede altresì che siano create delle reti di riferimento, delle banche dati d'informazione e dei registri a livello europeo da parte degli Stati membri, delle organizzazioni dei pazienti e delle parti interessate attraverso un'azione coordinata a livello europeo.

## **5. Osservazioni conclusive.**

Giungendo ora alle considerazioni finali del nostro studio possiamo evidenziare come il medicinale *orfano* preposto alla cura delle malattie rare abbia ricevuto crescente attenzione da parte del legislatore europeo, che ha emanato una serie di atti che hanno via via ampliato e rafforzato il presidio pubblico di questa particolare tipologia di medicinale.

Il nostro studio ha evidenziato come la normativa europea ponga specifica attenzione all'*impresa* che produce – o commercializza - il medicinale preposto alla cura di malattie rare, a cui dedica una complessa e dettagliata normativa caratterizzata da gravosi oneri burocratici in tema di

<sup>129</sup> Art. 2 del Reg. 282/2014.

<sup>130</sup> Per poter raggiungere tutti questi obiettivi il programma ha una dotazione finanziaria di 449.394.000 euro.

procedure amministrative relative alla assegnazione della qualifica di medicinale *orfan* e di procedure relative al rilascio della autorizzazione all'immissione in commercio di esso.

Scarsa attenzione normativa è invece riservata ai pazienti colpiti da malattie rare, sebbene queste ultime *“rappresentino un problema politico e giuridico nel senso più nobile del termine, ossia nel senso della valorizzazione dei bisogni dei più deboli e delle minoranze”*<sup>131</sup>, e sebbene il diritto alla salute costituisca per la società un *“valore assoluto, unanimemente condiviso dalla consapevolezza che soltanto la sua generale salvaguardia è ragione preliminare di qualsiasi collegato obiettivo”*, e perciò *“nella tutela della salute, e quindi nella tutela primaria dell'individuo e della comunità in cui egli opera si determinano le fondamenta del vivere, prima di tutto, e del vivere civile, di conseguenza”*<sup>132</sup>.

Più precisamente, la normativa europea esaminata nel presente studio dedica solo qualche breve riferimento ai pazienti che utilizzano tale medicinale, prevedendo unicamente la presenza di tre membri rappresentanti di tali pazienti all'interno del Comitato per i medicinali orfani all'interno dell'Agenzia europea dei medicinali.

Ciò rappresenta senza dubbio un limite relativo alla partecipazione di tali pazienti all'interno del procedimento amministrativo di assegnazione della qualifica e commercializzazione del medicinale *orfan* e alla rappresentanza di essi all'interno degli organi europei di regolazione del settore, trascurando che la funzione istituzionale svolta dalla *“realizzazione di un contraddittorio sempre più aperto e trasparente tra regolatore e regolati diventa elemento idoneo a valorizzare ancora di più la partecipazione dei soggetti alla produzione delle regole e, al contempo, consente di esaltare quella che è stata definita la “funzione sociale” della stessa partecipazione, e cioè l'apertura della amministrazione verso l'esterno, attraverso un costante continuo “confronto discorsivo” con i destinatari della attività di regolazione”*.<sup>133</sup>

È infatti ormai acquisito dalla dottrina giuridica l'importanza di una ampia e diffusa partecipazione della società civile, infatti *“the increased participation of social entities and the*

<sup>131</sup> FICICCHIA F., *Malattie rare e farmaci orfan. Profili giuridici*, in *Contratto e impresa. Europa*, 2007, n. 1, p. 429.

<sup>132</sup> BOTTARI C., *La tutela della salute tra solidarietà e sussidiarietà*, p. 23, in ROSSI L.S. – BOTTARI C., *Sanità e diritti fondamentali in ambito europeo e italiano*, Rimini, 2013; prosegue l'A. affermando che *“la materia “tutela della salute”, anche secondo le consolidate indicazioni provenienti dalle normative di carattere internazionale, ed in particolare da quanto più volte affermato dalla stessa Organizzazione mondiale della sanità, deve ritenersi comprendente tutti gli interventi finalizzati a garantire la tutela della salute del cittadino nel senso più vasto, con riferimento non soltanto alla sanità personale, da un punto di vista fisico e psichico, ma anche alla salubrità dell'ambiente e dei luoghi di lavoro, nonché agli interventi preventivi e riabilitativi di qualsiasi natura”*.

<sup>133</sup> GRECO F., *La potestà normativa delle autorità amministrative indipendenti e la partecipazione ai procedimenti di regolazione*, in *Giust.amm.*, 2014.

*different approach of European institutions in their respect – as for developing, implementing and assessing European policies - was tantamount to reaffirming a culture opened up to dialogue and accepting mutual contributions”<sup>134</sup>.*

Ciò assume tratti di maggiore criticità allorché si pensi che l’utente del medicinale *orfano* è peraltro afflitto dalla scarsa accessibilità ad un medicinale su cui le imprese farmaceutiche faticano ad investire in quanto privi di ritorni economici certi, tanto è vero che l’intervento pubblico nel settore pare del tutto necessitato, a fronte della esigenza di evitare che nel mercato farmaceutico il binomio “prevalenza di una malattia – profittabilità” induca le imprese a non investire sul medicinale *orfano*, poiché se è vero che per “*i farmaci destinati alla cura di malattie non rare un forte stimolo all’investimento può essere offerto dal brevetto*”, appare altrettanto vero che “*nel caso dei farmaci per malattie rare è necessario uno strumento di incentivazione che vada oltre il brevetto*”<sup>135</sup>.

---

<sup>134</sup> BILANCIA P., *The dynamics of the EU integration and the impact on the national constitutional law*, Milano, 2012, p. 65.

<sup>135</sup> FICICCHIA F., *Malattie rare e farmaci orfano. Profili giuridici*, in *Contratto e impresa. Europa*, 2007, n. 1, p. 433.