



Abuso di posizione dominante nel mercato dei medicinali orfani. L'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato avvia un'istruttoria nei confronti del gruppo Leadiant

📅 16/01/2020

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

Roberto A. Jacchia
Marco Stillo

In data 8 ottobre 2019, l'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato (AGCM) ha avviato un'istruttoria nei confronti delle società *Essetifin S.p.A*¹,

*Leadiant Biosciences Ltd*², *Leadiant Biosciences S.p.A*³, *Leadiant GmbH* e

¹ La *Essetifin S.p.A.* è una società di gestione di partecipazioni azionarie che controlla al 100% *Leadiant Biosciences S.p.A.* e la società di diritto svizzero *Leadiant Biosciences SA* in liquidazione.

² La *Leadiant Biosciences Ltd* una società di diritto inglese che fa parte del gruppo con a vertice la società *Essetifin S.p.A.* (già *Sigma Tau Finanziaria S.p.A.*) e che opera nel settore della produzione dei farmaci orfani. Inoltre, la stessa costituisce, a partire dal dicembre 2016, la nuova ragione sociale della società *Sigma Tau Rare Disease Ltd*, società alla quale sono stati conferiti i rami d'azienda relativi alle attività nel comparto dei medicinali orfani di *Sigma Tau Pharmaceuticals Ltd*, appartenente all'ex gruppo *Sigma Tau*.

³ La *Leadiant Biosciences S.p.A.* è una società che si occupa della gestione di partecipazioni azionarie e controlla interamente le società di diritto statunitense *Leadiant Biosciences Ltd* e *Leadiant Biosciences Inc.*



*Sigma-Tau Arzneimittel GmbH*⁴, appartenenti al gruppo *Leadiant* (“Leadiant”), per accertare l’esistenza di un abuso di posizione dominante nel mercato italiano della produzione e della vendita dei farmaci a base di *acido chenodesossicolico* (“CDCA”).

La *Leadiant* produce l’*Acido Chenodesossicolico Leadiant*, un farmaco orfano⁵ a base di CDCA. Il CDCA è un principio attivo che in passato veniva utilizzato esclusivamente per la cura dei calcoli biliari, fino a quando la comunità scientifica ha scoperto la sua efficacia nel trattamento della *Xantomatosi Cerebrotendinea* (“CTX”)⁶, una malattia ultra-rara. In alcuni Paesi Europei, tra i quali l’Italia, veniva commercializzato più di un medicinale a base di CDCA, tra i quali il *Chenofalk*, somministrato anche *off label* per curare i pazienti affetti da CTX. La maggioranza di tali prodotti, incluso il *Chenofalk*, aveva cessato di essere reperibile nel mercato italiano già dalla metà degli anni ’90, e tra il 2005 e il 2009 anche negli altri Paesi Europei.

A partire dal 2010, e fino all’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) dell’*Acido*

Chenodesossicolico Leadiant, era disponibile su quasi tutti i mercati nazionali europei un unico farmaco a base di CDCA, lo *Xenbilox*, di cui era titolare la *Leadiant*. In Italia, tuttavia, l’importazione dello *Xenbilox* non aveva avuto luogo fino al 2016, in quanto l’*Azienda Ospedaliera Universitaria Senese* (“Azienda Ospedaliera”) aveva deciso di garantire la continuità terapeutica ai propri pazienti affetti da CTX tramite la produzione del farmaco in forma galenica⁷ da parte della propria *Farmacia Oncologica e Clinica* (“UOSA”). La UOSA acquistava il principio attivo dalla società chimica italiana *ICE S.p.A.* (“ICE”), fino a che nel 2005 questa le aveva comunicato di non aver più intenzione di produrre il CDCA. Pertanto, la UOSA aveva acquistato gli ultimi *stock* di principio attivo onde poter continuare la produzione fino all’inizio del 2016, e una volta esaurite le scorte aveva iniziato ad importare lo *Xenbilox* dalla Germania.

Frattanto, nell’agosto 2014, la *Leadiant* aveva richiesto il riconoscimento dell’*Acido Chenodesossicolico Leadiant* come farmaco orfano per il trattamento della CTX, ottenendone la designazione nel dicembre 2014. Nello stesso periodo, la *Leadiant* aveva stipulato un accordo

⁴ La *Leadiant GmbH* e la *Sigma-Tau Arzneimittel GmbH* sono società di diritto tedesco attive nel medesimo settore dei farmaci orfani, anch’esse parte del gruppo in quanto imprese controllate interamente da *Leadiant Biosciences Ltd*.

⁵ Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999, concernente i medicinali orfani, *GUUE L 18 del 22.01.2000*. L’articolo 3 del Regolamento, intitolato “Criteri per l’assegnazione della qualifica”, al paragrafo 1 dispone: “... *Un medicinale è qualificato come medicinale orfano qualora il suo sponsor sia in grado di dimostrare:*

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

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

e

b) che non esistono metodi soddisfacenti di diagnosi, profilassi o terapia di tale affezione autorizzati nella Comunità oppure che, se tali metodi esistono, il medicinale in questione avrà effetti benefici significativi per le persone colpite da tale affezione...”.

⁶ La CTX è una grave patologia debilitante e impeditiva del normale sviluppo della persona che colpisce una porzione molto ridotta della popolazione in Europa (0,2 su 10.000 pazienti).

⁷ I farmaci galenici sono medicinali preparati dal farmacista nel laboratorio di una farmacia o di una parafarmacia. Si distinguono dai farmaci a preparazione industriale, che per essere commercializzati necessitano di una autorizzazione. Anche le aziende farmaceutiche possono produrre galenici. Anche in questo caso viene rilasciata una AIC, ma con modalità semplificate, in quanto l’azienda è tenuta solo a rispettare i dosaggi, le metodiche di preparazione e i saggi di controllo sul prodotto finito richiesti dalla Farmacopea.

con l'Azienda Ospedaliera in merito all'esecuzione, da parte di quest'ultima, di uno studio retrospettivo su 28 pazienti affetti da CTX e ivi trattati con il CDCA in forma galenica, nonché alla cessione di tutti i dati e i risultati conseguiti nel corso dello stesso.

In data 14 settembre 2015, la Leadiant aveva avviato presso l'Agenzia Europea del Farmaco (*European Medicines Agency*, EMA) la procedura per la richiesta di AIC, basandosi sui risultati degli studi clinici presenti nel *dossier* relativo allo *Xenbilox* e su due studi retrospettivi relativi alla somministrazione del CDCA a pazienti olandesi e italiani⁸. Poiché la Leadiant non aveva prodotto alcuna documentazione aggiuntiva, l'AIC era stata rilasciata attraverso l'autorizzazione in forma c.d. abbreviata "ibrida" prevista dalla Direttiva 83/2001/CE⁹, secondo la quale le imprese genericiste possono utilizzare i dati clinici dei medicinali "di riferimento",

dovendo tuttavia presentare la documentazione clinica attestante la sicurezza e l'efficacia del farmaco per l'ulteriore impiego terapeutico.

In pendenza della procedura di richiesta dell'AIC, nell'ottobre 2016 la Leadiant aveva ritirato lo *Xenbilox* dal mercato tedesco, e nel novembre dello stesso anno aveva stipulato con la *PCA S.p.A.* ("PCA")¹⁰ un accordo di fornitura che prevedeva che quest'ultima vendesse esclusivamente alla Leadiant il CDCA per la produzione e la commercializzazione dell'*Acido Chenodesossicolico Leadiant* per la cura della CTX. Dopo che l'AIC per l'*Acido Chenodesossicolico Leadiant* era stata rilasciata il 10 aprile 2017 dalla Commissione Europea, la relativa domanda era stata esaminata dalla Commissione Tecnico-Scientifica

⁸ Il primo studio retrospettivo era basato sulla somministrazione *off label* dello *Xenbilox* presso un ospedale olandese, mentre il secondo era quello condotto dall'Azienda Ospedaliera.

⁹ Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, *GUUE L 311 del 28.11.2001*. L'articolo 10 della Direttiva dispone: "... *In deroga all'articolo 8, paragrafo 3, lettera i), e salva la normativa relativa alla tutela della proprietà industriale e commerciale:*

a) il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle prove tossicologiche e farmacologiche, o i risultati delle prove cliniche, se può dimostrare:

i) che la specialità medicinale è essenzialmente simile a un medicinale autorizzato nello Stato membro cui si riferisce la domanda, e che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale originale ha consentito che venga fatto ricorso, per l'esame della domanda in causa, alla documentazione tossicologica, farmacologica e/o clinica figurante nella documentazione relativa al medicinale originale, oppure,

ii) che il componente o i componenti del medicinale sono di impiego medico ben noto e presentano una riconosciuta efficacia ed un livello accettabile di sicurezza, mediante una bibliografia scientifica dettagliata, oppure

iii) che il medicinale è essenzialmente analogo ad un medicinale autorizzato secondo le disposizioni comunitarie in vigore da almeno sei anni nella Comunità e in commercio nello Stato membro cui si riferisce la domanda; questo periodo è di dieci anni quando si tratta di un medicinale di alta tecnologia autorizzato in virtù della procedura istituita dall'articolo 2, paragrafo 5, della direttiva 87/22/CEE del Consiglio; inoltre, uno Stato membro può altresì estendere questo periodo a dieci anni con decisione unica concernente tutti i medicinali immessi in commercio nel suo territorio se ritiene che le esigenze della salute pubblica lo richiedano. Gli Stati membri possono non applicare il periodo di sei anni oltre la data di scadenza di un brevetto che protegge il medicinale originale.

Tuttavia, nei casi in cui il medicinale è destinato ad un impiego terapeutico diverso o deve essere somministrato per vie diverse o a differenti dosaggi rispetto agli altri medicinali in commercio, devono essere forniti i risultati delle prove tossicologiche, farmacologiche e/o cliniche appropriate.

b) per quanto riguarda un nuovo medicinale contenente componenti noti ma non ancora associati a fini terapeutici, devono essere forniti i risultati delle prove tossicologiche, farmacologiche e cliniche relative all'associazione, ma non è necessario fornire la documentazione relativa a ciascuno dei singoli componenti.

L'allegato I si applica, per analogia, quando viene presentata a norma del paragrafo 1, lettera a) ii) una bibliografia scientifica dettagliata...".

¹⁰ La PCA è un'impresa chimica acquistata nel 2008 dalla ICE.

(CTS)¹¹ dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)¹². Il farmaco era stato poi inserito nella classe C-NN¹³, ed era stata avviata la procedura di negoziazione, tutt'ora in corso, durante la quale la Leadiant aveva proposto delle offerte di prezzo che il Comitato Prezzi e Rimborsi (CPR)¹⁴ dell'AIFA aveva ritenuto eccessivamente onerose ed economicamente ingiustificate.

Muovendo da questo complesso scenario, nell'identificare il mercato rilevante del prodotto l'AGCM si è basata sul sistema di classificazione anatomico, terapeutico e chimico (*Anatomical Therapeutic Chemical classification system*, ATC), utilizzato per la classificazione sistematica dei farmaci dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization*, WHO). Più particolarmente, l'ATC è un sistema di classificazione di tipo alfanumerico che suddivide i farmaci in base ad uno schema costituito da 5 livelli gerarchici: i) il primo livello contiene il gruppo anatomico principale; ii) il secondo livello contiene il gruppo terapeutico principale; iii) il terzo livello contiene il sottogruppo terapeutico farmacologico; iv) il quarto livello contiene il sottogruppo chimico-terapeutico farmacologico; ed infine v) il quinto livello contiene il sottogruppo chimico ed è specifico per ogni singola sostanza chimica¹⁵.

L'*Acido Chenodesossicolico Leadiant* è un farmaco per il trattamento delle patologie della bile il cui principio attivo rientra nella classe degli acidi biliari e dei loro derivati, in quanto contiene uno degli acidi biliari primari, il CDCA. Poiché nell'ambito di questo sottogruppo terapeutico non vi sono altri farmaci appunto utilizzati per il trattamento della CTX, occorre considerare un altro principio attivo, nel caso di specie, l'acido colico. In Europa vi è un altro farmaco orfano a base di acido colico autorizzato dall'EMA per la cura di alcune anomalie congenite della sintesi degli acidi biliari primari, il *Kolbam*, che tuttavia non è autorizzato o commercializzato in Italia. Pertanto, data la non piena sostituibilità terapeutica del CDCA con l'acido colico per la cura della CTX, secondo la valutazione dell'AGCM quest'ultimo non appare in grado di esercitare sul primo vincoli competitivi sufficienti per considerare entrambi come appartenenti al medesimo mercato rilevante, che andrà considerato come ricomprensivo dei soli farmaci a base di CDCA commercializzati sul territorio italiano.

La Leadiant è l'unica impresa attiva nel mercato rilevante così individuato dall'AGCM. Dall'inizio del 2016, infatti, non sono stati autorizzati altri prodotti a base di CDCA, né è possibile che ciò avvenga in futuro, in quanto la *market exclusivity* di cui all'art. 8 del Regolamento 141/2000¹⁶ impedisce la

¹¹ La CTS è l'organo dell'AIFA che si occupa delle domande di AIC per i nuovi medicinali ed esprime un parere consultivo sulla classificazione dei farmaci ai fini della rimborsabilità.

¹² L'AIFA è l'ente pubblico competente ad autorizzare e controllare la qualità e la sicurezza dei farmaci immessi sul mercato in Italia.

¹³ In Italia, la classificazione dei medicinali sulla base del regime di rimborsabilità è di quattro tipi: i) i medicinali di fascia A, che sono quelli a carico del SSN; ii) i medicinali di fascia H, che sono del pari a carico del SSN ma che vengono dispensati in ambito ospedaliero o in strutture assimilabili; iii) i medicinali di fascia C, che sono quelli a carico del cittadino; e iv) i medicinali di fascia C non negoziata (C-NN), che sono quelli in fase di valutazione per la rimborsabilità. Per ulteriori informazioni si veda il seguente [LINK](#).

¹⁴ Il CPR è l'organo dell'AIFA che svolge l'attività negoziale connessa alla rimborsabilità dei farmaci, sottoponendo le sue determinazioni alla valutazione della CTS per il parere definitivo.

¹⁵ Per ulteriori informazioni si veda il seguente [LINK](#).

¹⁶ L'articolo 8 del Regolamento 141/2000, intitolato "Esclusiva di mercato", al paragrafo 1 dispone: "... Dopo avere concesso un'autorizzazione comunitaria all'immissione in commercio di un medicinale orfano in virtù del regolamento (CEE) n. 2309/93, o dopo che tutti gli Stati membri hanno concesso un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale orfano secondo le procedure di reciproco riconoscimento di cui agli articoli 7 e 7 bis della direttiva 65/65/CEE o all'articolo 9, paragrafo 4, della direttiva 75/319/CEE del Consiglio, del 20 maggio 1975, concernente il

registrazione di altri farmaci simili con la medesima indicazione terapeutica fino al 2027. Alla luce dell'attuale posizione di assoluta preminenza detenuta dalla Leadiant nel mercato rilevante, l'AGCM ha ritenuto *prima facie* che l'impresa possieda una posizione dominante sul mercato nazionale dei farmaci a base di CDCA.

Secondo l'AGCM, le condotte della Leadiant sarebbero riconducibili ad un'unica strategia intesa a precludere l'accesso dei concorrenti al mercato della produzione e della vendita dei farmaci a base di CDCA e ad imporre prezzi ingiustificatamente eccessivi per la vendita dell'*Acido Chenodesossicolico Leadiant*. Di conseguenza, tale strategia potrebbe costituire un abuso della posizione dominante detenuta dalla Leadiant a danno del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) e dei pazienti affetti da CTX in Italia. Più particolarmente, il contratto di fornitura in esclusiva di CDCA stipulato con la PCA nel novembre 2016 sembrerebbe strutturato in modo tale da impedire agli altri potenziali produttori di preparati magistrali a base di CDCA in Italia l'accesso alla principale fonte di produzione di materia prima attiva sul mercato, rappresentata dalla PCA stessa, precludendo così l'unico spazio

di accesso da parte degli stessi al mercato della produzione e vendita di farmaci contenenti tale principio attivo.

La Leadiant, una volta ottenuta l'AIC per l'*Acido Chenodesossicolico Leadiant*, avrebbe posto inoltre in essere una strategia su scala europea mirante ad ottenere dalle autorità un prezzo di vendita molto alto per tale prodotto, nella consapevolezza che sul mercato non vi erano altri farmaci sostituibili. In questo modo l'impresa, tramite una strategia dilatoria e ostruzionistica, avrebbe cercato di costringere l'AIFA ad accettare la propria proposta di prezzo benché quest'ultima la ritenesse assolutamente ingiustificata sotto il profilo dei costi e della domanda potenziale.

Per questi motivi, l'AGCM ha deliberato l'avvio di un'istruttoria nei confronti della Leadiant onde accertare l'esistenza di una violazione dell'articolo 102 del Trattato sul Funzionamento dell'Unione Europea (TFUE).

ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative ai medicinali, e fatte salve le disposizioni del diritto di proprietà intellettuale o ogni altra disposizione del diritto comunitario, la Comunità e gli Stati membri non accettano altre domande di autorizzazione, non concedono altre autorizzazioni all'immissione in commercio, né accettano richieste relative all'estensione di autorizzazioni all'immissione in commercio, esistenti per medicinali analoghi, con le stesse indicazioni terapeutiche per un periodo di dieci anni..."



Roberto A. Jacchia

PARTNER

 r.jacchia@dejalex.com

 +39 02 72554.1

 Via San Paolo 7
20121 - Milano



Marco Stillo

ASSOCIATE

 m.stillo@dejalex.com

 +32 (0)26455670

 Chaussée de La Hulpe 187
1170 - Bruxelles

MILANO

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

ROMA

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

BRUXELLES

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

MOSCOW

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