Raccolta della giurisprudenza

CONCLUSIONI DELL'AVVOCATO GENERALE
NILS WAHL
presentate il 20 maggio 2014[1]

Causa C-104/13

AS «Olainfarm»
contro
Latvijas Republikas Veselības ministrija
Zāļu valsts aģentūra

[Domanda di pronuncia pregiudiziale proposta dall'Augstākās tiesas Senāts (Lettonia)]

«Politica industriale — Direttiva 2001/83/CE — Medicinali per uso umano — Autorizzazione all'immissione in commercio — Articolo 10 — Medicinali generici — Nozione di "medicinale di riferimento" — Articolo 10 bis — Medicinale basato su sostanze attive di impiego medico ben consolidato — Diritto in capo al titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale di riferimento di impugnare l'autorizzazione di un medicinale generico»

1. Una società farmaceutica ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale basato su sostanze attive di impiego medico ben consolidato per almeno dieci anni nell'Unione europea (in prosieguo anche: «medicinale di impiego ben consolidato»). Le autorità nazionali competenti hanno successivamente concesso un'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco generico che aveva impiegato tale medicinale come medicinale di riferimento.

2. Può un medicinale di impiego ben consolidato essere utilizzato come medicinale di riferimento? Ed inoltre, il produttore di tale medicinale di riferimento, nell'ambito del diritto dell'Unione, gode del diritto di impugnare la decisione di registrazione del generico delle autorità nazionali? Queste sono le questioni su cui l'Augstākās tiesas Senāts (la Corte Suprema della Repubblica di Lettonia) chiede indicazioni nella presente causa.

I – **Contesto normativo**

A – *Direttiva 2001/83/CE*[2]

3. Dal considerando 2 della direttiva 2001/83 discende che lo scopo principale delle norme relative alla produzione, alla distribuzione e all'uso di medicinali deve essere quello di assicurare la tutela della salute. Tuttavia, ai sensi del considerando 3, questo scopo deve essere nondimeno conciliato con l'esigenza di garantire lo sviluppo dell'industria farmaceutica e gli scambi dei medicinali nell'Unione europea.

1 — Lingua originale: l'inglese.

2 — Direttiva del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, come modificata dalla direttiva 2004/27/CE, del 31 marzo 2004 (GU L 311, pag. 67).

4. Ai sensi del considerando 9, ottenere l'autorizzazione di un medicinale essenzialmente simile a un medicinale già autorizzato non deve svantaggiare le ditte innovatrici. Il considerando 10 enuncia inoltre che considerazioni di ordine pubblico si oppongono alla ripetizione delle prove sull'uomo o sull'animale, non motivate da una necessità imperativa.

5. L'articolo 6 riguarda le autorizzazioni di medicinali da immettere in commercio. Esso è così formulato:

«1. Nessun medicinale può essere immesso in commercio in uno Stato membro senza un'autorizzazione all'immissione in commercio delle autorità competenti di detto Stato membro rilasciata a norma della presente direttiva (…)».

6. L'articolo 8 stabilisce le condizioni per l'autorizzazione di un medicinale. Esso dispone quanto segue:

«1. La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale (...) viene presentata all'autorità competente dello Stato membro interessato. (…)

(…)

3. La domanda è corredata delle informazioni e dei documenti seguenti, presentati in conformità dell'allegato I:

(…)

i) risultati:

— delle prove farmaceutiche (chimico-fisiche, biologiche o microbiologiche),

— delle prove precliniche (tossicologiche e farmacologiche),

— delle sperimentazioni cliniche».

7. L'articolo 10 riguarda la procedura da seguire in relazione all'immissione in commercio dei farmaci generici. Esso è formulato nei seguenti termini:

«1. In deroga all'articolo 8, paragrafo 3, lettera i), e fatto salvo il diritto sulla tutela della proprietà industriale e commerciale, il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche se può dimostrare che il medicinale è un medicinale generico di un medicinale di riferimento che è o è stato autorizzato a norma dell'articolo 6 per almeno otto anni in uno Stato membro o nell'[Unione europea].

Un medicinale generico autorizzato ai sensi della presente disposizione non può essere immesso in commercio finché non sono trascorsi dieci anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento.

(…)

Il periodo di dieci anni di cui al secondo comma è esteso ad un massimo di undici anni se durante i primi otto anni di tale decennio il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ottiene un'autorizzazione per una o più indicazioni terapeutiche nuove che, in occasione della valutazione scientifica ai fini dell'autorizzazione, sono ritenute portatrici di un beneficio clinico significativo rispetto alle terapie esistenti.

2. Ai fini del presente articolo si intende per:

a) "medicinale di riferimento": un medicinale autorizzato a norma dell'articolo 6, ai sensi delle disposizioni dell'articolo 8;

b) "medicinale generico": un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità. (…)

(…)

5. Oltre al disposto del paragrafo 1, qualora per una sostanza di impiego medico ben consolidato sia presentata una richiesta per una nuova indicazione, viene concesso per i relativi dati un periodo di esclusiva non cumulativo di un anno, a condizione che la nuova indicazione sia stata oggetto di significativi studi preclinici o clinici».

8. L'articolo 10 bis prevede una deroga alla richiesta di presentare i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche nell'ambito dell'autorizzazione di medicinali basati su sostanze attive di impiego ben consolidato. Esso dispone quanto segue:

«In deroga all'articolo 8, paragrafo 3, lettera i), e fatto salvo il diritto sulla tutela della proprietà industriale e commerciale, il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche se può dimostrare che le sostanze attive del medicinale sono di impiego medico ben consolidato nell'[Unione europea] da almeno dieci anni e presentano una riconosciuta efficacia e un livello accettabile di sicurezza secondo le condizioni di cui all'allegato I. In tal caso, i risultati delle prove e delle sperimentazioni sono sostituiti dalla letteratura scientifica appropriata».

B – *Il diritto lettone*

9. Le deroghe stabilite dall'articolo 10 bis della direttiva 2001/83 sono state trasposte nel diritto lettone mediante l'articolo 28 del Ministru kabineta 2006.gada 9.maja noteikumu No 376 «Zāļu reģistrēšanas kārtība» (decreto n. 376 del Consiglio dei Ministri del 9 maggio 2006 sul procedimento di registrazione dei medicinali; in prosieguo: il «decreto n. 376»).

10. L'articolo 28 del decreto n. 376 prevede quanto segue:

«Il richiedente la registrazione ha la facoltà di non presentare i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche (nonostante i requisiti stabiliti all'articolo 17, paragrafo 10, e senza tuttavia violare le disposizioni relative alla tutela della proprietà industriale e commerciale) purché possa dimostrare che:

1. i medicinali sono medicinali generici dei medicinali di riferimento, che sono stati registrati in uno degli Stati membri dello Spazio economico europeo per almeno otto anni. In questo caso, la registrazione dei medicinali generici entrerà in vigore non prima di 10 anni dalla data di registrazione del medicinale di riferimento negli Stati dello Spazio economico europeo (…);

2. la sostanza o le sostanze attive presenti nella composizione dei medicinali sono di impiego medico ben consolidato nella composizione dei medicinali già registrati da almeno dieci anni in uno Stato dello Spazio economico europeo con efficacia riconosciuta e un livello accettabile di sicurezza secondo le condizioni dell'allegato IV al presente decreto. In tal caso, i risultati delle prove e delle sperimentazioni sono sostituiti dalla letteratura scientifica appropriata».

II – **Fatti, procedimento e questioni pregiudiziali**

11. Nel 2003, l'AS Olainfarm (in prosieguo: la «Olainfarm») – una società farmaceutica stabilita in Lettonia – ha fatto richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio sul mercato lettone di un medicinale chiamato «NEIROMIDIN». In quel momento la Repubblica di Lettonia non era uno Stato membro dell'Unione europea. Pertanto, il medicinale è stato autorizzato ai sensi della normativa nazionale allora in vigore. Tale normativa corrispondeva solo parzialmente alle disposizioni di diritto dell'Unione che disciplinano l'autorizzazione di medicinali.

12. Nel 2008, in seguito all'adesione della Lettonia nell'Unione europea, la Olainfarm ha chiesto e ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio del NEIROMIDIN conformemente all'articolo 10 bis della direttiva 2001/83, sulla base del fatto che il medicinale in questione era basato su sostanze attive di impiego medico ben consolidato da almeno dieci anni nell'Unione europea. Nel 2011, un'altra società farmaceutica lettone, l'AS Grindeks (in prosieguo: la «Grindeks»), ha fatto domanda per l'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco generico chiamato «IPIDAKRINE-GRINDEKS», e l'ha ottenuta. Nella domanda, il NEIROMIDIN era indicato come il medicinale di riferimento.

13. La Olainfarm ha proposto ricorso dinanzi al Latvijas Republikas Veselības ministrija (Ministero Nazionale della Sanità, Lettonia) (in prosieguo: il «Ministero»), chiedendo l'annullamento dell'autorizzazione del generico. In sostanza, la Olainfarm affermava che i documenti presentati per il medicinale di riferimento (vale a dire, il NEIROMIDIN) non soddisfacevano i requisiti del diritto dell'Unione. Tuttavia, il Ministero ha ritenuto che Olainfarm – essendo il produttore del medicinale di riferimento – non godesse di un diritto soggettivo di impugnare la decisione di autorizzazione del generico.

14. Per impugnare tale decisione, la Olainfarm ha dapprima adito l'Administratīvās apgabaltiesa (Tribunale del contenzioso amministrativo distrettuale) e, successivamente, ha interposto appello dinanzi all'Administratīvā apgabaltiesa (Tribunale del contenzioso amministrativo regionale). La Olainfarm ha giustificato il suo interesse ad agire con il fatto che alla Grindeks erano stati accordati vantaggi infondati a danno della Olainfarm, la quale stava effettuando ricerche lunghe e costose per chiedere l'autorizzazione del suo medicinale ai sensi dell'articolo 8 della direttiva 2001/83, al fine di beneficiare del periodo di protezione di dieci anni stabilito dalla direttiva. La Olainfarm ha anche affermato che il riferimento ad un «medicinale di riferimento» doveva essere conforme alla definizione di cui all'articolo 10, paragrafo 2, lettera a), della direttiva 2001/83. In tal senso, la Olainfarm ha ritenuto che detta definizione fosse esaustiva e non potesse essere interpretata in modo estensivo per includere medicinali di impiego ben consolidato. Pertanto, un medicinale quale il NEIROMIDIN non poteva essere utilizzato come medicinale di riferimento in quanto tale autorizzazione si sarebbe posta in contrasto con l'articolo 8 della direttiva 2001/83.

15. Ad avviso della Grindeks e delle autorità nazionali competenti, il produttore di un medicinale di riferimento non gode di un diritto soggettivo di impugnare la decisione del Ministero con cui il generico viene registrato. Inoltre, un medicinale autorizzato ai sensi dell'articolo 10 bis della direttiva 2001/83 potrebbe, a loro avviso, essere utilizzato come medicinale di riferimento nel corso del procedimento di autorizzazione dei generici. Secondo Grindeks, qualora la documentazione richiesta per la domanda di autorizzazione relativa ad un medicinale di riferimento sia stata aggiornata dopo l'adesione di uno Stato membro all'Unione europea, con il conseguente rispetto dei requisiti di autorizzazione della direttiva 2001/83, tale medicinale può essere usato come medicinale di riferimento ai sensi della direttiva. La Grindeks ha anche osservato che un medicinale precedentemente autorizzato non poteva – contrariamente a quanto ha affermato la Oalinfarm – essere autorizzato nuovamente e ricevere ulteriore protezione. E tale medicinale non poteva nemmeno beneficiare di un ulteriore periodo di protezione. Inoltre, la Grindeks ha ritenuto che il periodo di esclusiva per i dati ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, della direttiva 2001/83 comprendesse solo le

sostanze effettivamente nuove registrate per la prima volta e, pertanto, la Grindeks non avrebbe ottenuto alcun vantaggio rispetto alla Olainfarm in conseguenza dell'autorizzazione del generico. Ciò, sostanzialmente, perché il periodo di protezione dei dati in relazione ai medicinali registrati dalla Olainfarm era già scaduto.

16. Di conseguenza, l'Augstākās tiesas Senāts ha deciso di sospendere il procedimento e di sottoporre alla Corte le seguenti questioni pregiudiziali:

«1) Se l'articolo 10 o altre disposizioni della direttiva 2001/83/CE debbano essere interpretati nel senso che il produttore di un medicinale di riferimento è titolare di un diritto soggettivo ad impugnare una decisione dell'organo competente che registra un medicinale generico di un altro produttore di medicinali, avvalendosi, come medicinale di riferimento, del medicinale registrato da parte del produttore del medicinale di riferimento. In altri termini, se dalla citata direttiva si evinca il diritto in capo al produttore del medicinale di riferimento alla tutela giurisdizionale per appurare se il produttore del medicinale generico si sia legittimamente e fondatamente riferito al medicinale registrato da parte del produttore del medicinale di riferimento, conformemente alle disposizioni dell'articolo 10 della direttiva.

2) In caso di risposta affermativa alla prima questione, se il combinato disposto degli articoli 10 e 10 bis della direttiva debba essere interpretato nel senso che un medicinale registrato come medicinale di impiego medico ben consolidato, a norma dell'articolo 10 bis della citata direttiva, possa essere utilizzato come medicinale di riferimento ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 2, lettera a)».

17. Nel presente procedimento sono state presentate osservazioni scritte da parte della Olainfarm e della Grindeks, nonché dei governi lettone, estone e italiano e dalla Commissione, i quali tutti – eccetto il governo estone – hanno discusso oralmente all'udienza del 20 marzo 2014.

III – **Analisi**

A – *Osservazioni preliminari*

18. Nella presente causa, il giudice del rinvio chiede alla Corte di chiarire il significato e l'ambito di applicazione della direttiva 2001/83 in relazione all'autorizzazione all'immissione sul mercato dei farmaci generici. In particolare, la questione è se un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale di impiego ben consolidato accordi al titolare il diritto di impugnare (la legittimità del) l'autorizzazione di un generico concessa facendo riferimento al suddetto medicinale (la prima questione pregiudiziale). In tale ambito, il giudice del rinvio intende altresì sapere se un medicinale di impiego ben consolidato possa essere utilizzato come medicinale di riferimento per il generico (la seconda questione pregiudiziale).

19. Il giudice del rinvio ha indicato la seconda questione come subordinata alla prima e da risolvere solo qualora alla prima venga data risposta affermativa. Le due questioni sono inevitabilmente connesse, ma la seconda presenta chiaramente un valore autonomo. La seconda questione mira a chiarire il significato di «medicinale di riferimento» nell'ambito della direttiva e, a mio avviso, dovrebbe essere risolta a prescindere dalla conclusione raggiunta con riferimento alla prima questione. Inoltre, dal momento che la risposta alla seconda questione presenta, in realtà, implicazioni rispetto alla risposta da dare alla prima, comincerò la mia valutazione dalla seconda questione. Tuttavia, prima di affrontare le suddette questioni sono necessarie alcune osservazioni preliminari.

20. Dal momento che la direttiva 2001/83 non fornisce una risposta chiara a nessuna delle due questioni pregiudiziali, è necessario prendere in considerazione gli obiettivi sottostanti alla direttiva. Tali obiettivi – come espressi nei considerando 2 e 3 – sono essenzialmente di due tipi. Da una parte, le norme che disciplinano la produzione, la distribuzione e l'uso dei medicinali mirano innanzitutto alla salvaguardia della salute nell'ambito dell'Unione europea. Dall'altra parte, è necessario garantire che l'ottenimento dell'obiettivo della salute non ostacoli ingiustificatamente lo sviluppo dell'industria farmaceutica o il commercio dei medicinali.

21. Nell'osservare l'obiettivo principale relativo alla salute, tutti i medicinali immessi in commercio in uno Stato membro ai sensi dell'articolo 6 della direttiva 2001/83 devono soddisfare taluni requisiti specificati dall'articolo 8 della direttiva. Tale disposizione contiene la norma principale, secondo la quale il produttore del medicinale di cui trattasi deve dimostrare la sicurezza di quest'ultimo presentando alle autorità nazionali competenti i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche che attestano la sicurezza e l'efficacia del medicinale in questione.

22. Tale principio ammette tuttavia talune deroghe [3].

23. In primo luogo, ai sensi della direttiva 2001/83, ove un produttore intenda introdurre il generico [4] di un medicinale già autorizzato (indicato come «medicinale di riferimento» nella direttiva), non è necessario presentare i risultati delle suddette prove e sperimentazioni al momento della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. È sufficiente un mero riferimento al fascicolo del medicinale di riferimento.

24. In secondo luogo, l'articolo 10 bis della direttiva 2001/83 prevede una procedura semplificata analoga, che del pari omette la fase delle prove e delle sperimentazioni cliniche e consente un mero riferimento alla letteratura scientifica. Tale procedura può essere utilizzata ove il produttore di un medicinale possa dimostrare che le sostanze attive del medicinale sono state di impiego medico «ben consolidato» nell'Unione europea per un periodo di tempo rilevante (vale a dire, da almeno dieci anni).

25. La ratio di tali deroghe, molto semplicemente, è il fatto che ulteriori prove e sperimentazioni non contribuirebbero a garantire la salute qualora in relazione alle stesse sostanze la sicurezza e l'efficacia siano già state dimostrate. A seconda della procedura semplificata seguita tra quelle sopra menzionate, una tale constatazione sarà dimostrata o con la prova del fatto che il medicinale è un generico di uno specifico medicinale di riferimento autorizzato ai sensi dell'articolo 6 da non meno di otto anni (articolo 10) o, in alternativa, del fatto che il medicinale è composto di sostanze attive utilizzate in modo estensivo da almeno 10 anni (articolo 10 bis) [5]. Infatti, dal momento che la sperimentazione umana e animale non necessaria deve essere evitata per quanto possibile, condurre ripetute prove senza alcun beneficio dimostrabile in relazione alla salute si porrebbe in contrasto con tale obiettivo di ordine pubblico [6].

3 — Tali deroghe sono contenute negli articoli 10, 10 bis, 10 ter e 10 quater della direttiva 2001/83. Dal momento che solo le deroghe stabilite dagli articoli 10 e 10 bis sono rilevanti ai fini della presente causa, considererò soltanto tali deroghe nei seguenti paragrafi.

4 — Per essere qualificato come generico, il medicinale in questione, ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 2, lettera b), deve possedere la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità.

5 — La documentazione che deve essere fornita in relazione alle domande presentate ai sensi dell'articolo 10 bis è specificata nella parte II dell'allegato I alla direttiva 2001/83. Prevede, inter alia, che «la documentazione presentata dal richiedente deve coprire ogni aspetto della valutazione di sicurezza e/o efficacia e deve contenere, o rifarsi ad, un'analisi della letteratura pertinente, ivi compresi studi precedenti e successivi all'immissione in commercio e contributi scientifici pubblicati relativi a studi epidemiologici, in particolare di tipo comparativo. Si deve presentare tutta la documentazione esistente, sia questa favorevole o sfavorevole».

6 — L'intenzione del legislatore in relazione al fatto di evitare la sperimentazione non necessaria è espressa chiaramente nel considerando 10 della direttiva 2001/83. V. anche sentenza del 1º luglio 2010, AstraZeneca/Commissione (T-321/05, Racc. pag. II-2805, punto 666 e giurisprudenza citata).

26. In questo caso si applica tuttavia un'importante condizione. Il ricorso alle deroghe relative ai generici di cui all'articolo 10 della direttiva 2001/83 non deve porre i produttori che investono nella ricerca al fine di sviluppare nuovi medicinali in svantaggio competitivo rispetto alle società che producono generici. Ciò viene confermato dal considerando 9 della direttiva. Per fornire un incentivo all'innovazione, l'articolo 10 della direttiva 2001/83 concede un periodo di esclusiva ai produttori che immettono nuovi medicinali in commercio.

27. Devono essere menzionati due aspetti. In primo luogo, i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche godono di una speciale protezione per un periodo di otto anni (esclusiva per i dati). Solo una volta decorsi questi otto anni può essere presentata una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un generico sulla base di tali dati. In secondo luogo, una volta che al generico è stata concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio, esso non può essere immesso in commercio prima del decorso di un periodo di due anni (esclusiva di mercato). Nel complesso, viene concesso un periodo di protezione di dieci anni (o un massimo di undici anni nelle circostanze di cui all'articolo 10, paragrafo 4, della direttiva 2001/83) al medicinale di riferimento, calcolato dal momento in cui al medicinale è stata concessa l'autorizzazione iniziale.

28. Di conseguenza, qualsiasi interpretazione delle disposizioni della direttiva 2001/83 deve offrire un equilibrio adeguato tra gli obiettivi ad essa sottostanti (in particolare, l'esigenza di salvaguardare la salute e l'esigenza di promuovere l'innovazione). Ciò premesso, procederò a considerare le questioni pregiudiziali (nell'ordine inverso).

B – *Determinazione del significato di «medicinale di riferimento»*

29. La seconda questione riguarda la nozione di «medicinale di riferimento» ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 2, lettera a), della direttiva 2001/83. Più in particolare, si tratta di stabilire se un medicinale di impiego ben consolidato autorizzato ai sensi dell'articolo 10 bis della direttiva, quale quello in questione nel procedimento principale, possa essere utilizzato come medicinale di riferimento per un generico in relazione al quale viene richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1.

30. Tale questione verte sulle diverse modalità con cui si può ottenere l'autorizzazione ad immettere in commercio un medicinale ai sensi della direttiva 2001/83. Da una parte, un'autorizzazione all'immissione in commercio può essere concessa ai sensi della procedura più onerosa di cui all'articolo 8 della direttiva 2001/83. Come detto, tale procedura richiede una documentazione esaustiva concernente i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche che devono dimostrare la sicurezza e l'efficacia del medicinale in questione. Dall'altra parte, l'autorizzazione può essere concessa attraverso una procedura semplificata ai sensi dell'articolo 10 bis della direttiva (o ai sensi dell'articolo 10 per i generici). Per dimostrare la sicurezza e l'efficacia di un medicinale, ai fini di tale procedura è sufficiente dimostrare che il medicinale è composto di sostanze attive di impiego medico ben consolidato nell'Unione europea da almeno dieci anni. In tale caso, le prove e le sperimentazioni sono sostituite da riferimenti dettagliati alla letteratura scientifica, vale a dire ad informazioni già di pubblico dominio [7].

31. Pertanto, il punto cruciale della seconda questione risiede nel determinare se – avendo preso in considerazione l'obiettivo della salute sotteso alla direttiva – un medicinale di impiego ben consolidato autorizzato ai sensi dell'articolo 10 bis della direttiva 2001/83 possa essere qualificato come medicinale di riferimento per un generico allo stesso modo di un medicinale autorizzato ai sensi dell'articolo 8 e

7 — Per i criteri dell'impiego medico ben consolidato, v.: Commission guidelines, *Notice to Applicants, Volume 2A: Procedures for marketing authorisation. Chapter 1. Marketing autorisation* [linee guida della Commissione, Guida ad uso dei richiedenti Volume 2A: Procedure per l'autorizzazione all'immissione in commercio. Capitolo 1. Autorizzazione all'immissione in commercio], pagg. da 33 a 34. Disponibile all'indirizzo: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/vol2a_chap1_2013-06_en.pdf

per il quale i risultati delle relative prove e sperimentazioni sono stati presentati alle autorità competenti. In altre parole, un medicinale basato su sostanze attive di impiego ben consolidato possiede lo stesso valore in termini di garanzia della salute, dal momento che la sicurezza del medicinale viene garantita solo «indirettamente»?

32. Sono del parere che occorra rispondere in senso affermativo a tale domanda.

33. Sono consapevole del fatto che, nel definire il significato di «medicinale di riferimento», l'articolo 10, paragrafo 2, lettera a), della direttiva 2001/83 [8] fa espresso riferimento ai soli medicinali autorizzati ai sensi dell'articolo 8 della direttiva e non ai medicinali di impiego ben consolidato autorizzati ai sensi dell'articolo 10 bis.

34. Tuttavia, non ravviso alcuna valida ragione per cui non debba essere riconosciuto l'uso di medicinali di impiego ben consolidato come medicinali di riferimento per i farmaci generici. Ciò dipende dai seguenti motivi.

35. Come illustrato al precedente paragrafo 25, entrambe le deroghe all'articolo 8 della direttiva 2001/83 – vale a dire l'articolo 10 per i generici e l'articolo 10 bis per i medicinali di impiego ben consolidato – sono concepite per garantire che venga evitata la sperimentazione umana e animale non necessaria. Ove si faccia ricorso a tali procedure, la sicurezza e l'efficacia del medicinale per il quale viene richiesta l'autorizzazione all'immissione sul mercato possono essere dimostrate con altri mezzi.

36. Supponiamo che – come si è verificato nella presente causa – un medicinale di impiego ben consolidato autorizzato ai sensi dell'articolo 10 bis della direttiva 2001/83 venga utilizzato come riferimento per un generico (vale a dire, in luogo di un medicinale autorizzato ai sensi dell'articolo 8). In tali circostanze, le autorità competenti dovrebbero verificare la sicurezza e l'efficacia del generico sulla base del fascicolo relativo al medicinale di impiego ben consolidato. Più precisamente, tale valutazione dovrebbe basarsi sulla letteratura scientifica considerata sufficiente al fine di dimostrare la sicurezza e l'efficacia delle sostanze attive sulle quali tale medicinale è basato. Ciò potrebbe essere in contrasto con l'obiettivo della salute previsto dalla direttiva 2001/83?

37. Ritengo di no.

38. Infatti, prevedendo una deroga a favore dei medicinali di impiego ben consolidato ai sensi della direttiva 2001/83, il legislatore dell'Unione ha chiaramente riconosciuto che la procedura di cui all'articolo 10 bis garantisce in modo adeguato il raggiungimento di tale obiettivo (anche senza la presentazione della documentazione concernente i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche). In tali circostanze, non vedo come l'autorizzazione di una «copia» (un generico) di un tale medicinale possa compromettere il raggiungimento dell'obiettivo della salute sottostante alla direttiva 2001/83, più di quanto possa farlo l'immissione in commercio dello stesso medicinale di riferimento. Al contrario, consentire che venga fatto tale riferimento garantisce che non venga effettuata la sperimentazione umana o animale non necessaria.

39. Un ulteriore aspetto che non deve essere trascurato è il contenuto delle linee guida della Commissione sulle procedure relative all'autorizzazione all'immissione in commercio [9] alle quali talune parti hanno fatto riferimento nelle loro osservazioni scritte. Effettivamente, tali linee guida non sono giuridicamente vincolanti: come ha riconosciuto la Corte, le linee guida possono nondimeno fornire

8 — Tale definizione – insieme ad una riorganizzazione complessiva dell'articolo 10 della direttiva 2001/83 che aveva inizialmente elencato tutte le possibili deroghe alla norma generale dell'articolo 8 – è stata introdotta dalla direttiva 2004/27.

9 — V. la precedente nota 7.

un punto di riferimento utile per una valutazione giuridica [10]. Con riferimento alla questione qui in esame, le suddette linee guida prevedono che una domanda relativa all'autorizzazione all'immissione in commercio di un generico può fare riferimento «al fascicolo di un medicinale per il quale un'autorizzazione all'immissione in commercio è stata concessa [nell'Unione europea] ai sensi degli [a]rticoli 8, paragrafo 3, 10 bis, 10 ter o 10 quater della direttiva 2001/83» [11]. Infatti, la logica dell'ammissione anche del riferimento a medicinali di impiego ben consolidato risiede nel fatto che l'autorizzazione di un siffatto medicinale è basata su un impiego effettivamente documentato delle sostanze di cui trattasi. Di conseguenza, la loro sicurezza e la loro efficacia sono state verificate dalle autorità nazionali che hanno concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 10 bis della direttiva 2001/83.

40. Infine, la Corte ha ammesso (seppur implicitamente) l'utilizzazione di un medicinale di impiego ben consolidato come medicinale di riferimento nella sentenza di cui alla causa Generics (UK) [12], una causa riguardante il significato di «medicinale di riferimento» [13]. In tale contesto, la Corte ha affermato che solo i medicinali autorizzati ai sensi della direttiva 2001/83 possono essere utilizzati come medicinali di riferimento per i generici [14]. È anche particolarmente rilevante che la Corte abbia respinto con fermezza l'idea che, per quanto riguarda l'autorizzazione dei generici, l'articolo 10 della direttiva 2011/83 possa essere interpretato nel senso che attenua i requisiti di sicurezza ed efficacia che derivano dalla direttiva. Al fine di non mettere a rischio gli standard di sicurezza ed efficacia che i medicinali immessi in commercio devono obbligatoriamente soddisfare, si è ritenuto di primaria importanza il fatto di rendere disponibili tutte le informazioni e tutti i documenti relativi al medicinale di riferimento all'autorità competente nel corso della valutazione della domanda relativa al generico [15]. Pertanto, il criterio determinante che consente di discostarsi dalla norma generale (che richiede la presentazione dei risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche) di cui all'articolo 10 per i generici è che tutte le informazioni e tutti i documenti rilevanti che dimostrano la sicurezza e l'efficacia del medicinale di riferimento siano resi disponibili alle autorità competenti [16].

41. Applicare tale ragionamento alla presente causa conduce alle seguenti considerazioni. Affinché un medicinale venga qualificato come medicinale di riferimento devono essere rispettati due criteri. In primo luogo, al medicinale di riferimento deve essere stata concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi della direttiva 2001/83. In secondo luogo, le autorità competenti devono essere in grado di valutare la sicurezza e l'efficacia del medicinale di riferimento. Come chiarito in precedenza, entrambi i criteri sono rispettati anche in circostanze in cui un medicinale di impiego ben consolidato viene utilizzato come medicinale di riferimento per un generico.

42. Di conseguenza, ritengo che un medicinale registrato ai sensi dell'articolo 10 bis della direttiva 2001/83 possa essere utilizzato come medicinale di riferimento ai fini dell'articolo 10, paragrafo 2, lettera a), della direttiva.

10 — V. sentenza del 16 ottobre 2003, AstraZeneca (C-223/01, Racc. pag. I-11809, punto 28). V. anche le conclusioni dell'avvocato generale Jacobs presentate il 16 settembre 2004 nella causa SmithKline Beecham (C-74/03, Racc. pag. I-595, paragrafo 92), e le conclusioni dell'avvocato generale Mazak presentate il 18 giugno 2009 nella causa Generics (UK) (C-527/07, Racc. pag. I-5259, paragrafo 37).

11 — Commission guidelines, *Notice to applicants*, pag. 29, cit. supra alla nota 7.

12 — V. la precedente nota 10.

13 — In tale causa, la questione era se un medicinale, che non era stato autorizzato ai sensi della direttiva 2001/83, potesse nondimeno essere utilizzato come medicinale di riferimento. Tale possibilità è stata esclusa dalla Corte nel far riferimento allo scopo principale della direttiva di garantire la salute. V., in particolare, punti 26 e 37 della sentenza.

14 — Sentenza Generics (UK), cit., punti 23 e 30. Affinché una domanda per un generico sia accolta, il richiedente deve essere in grado di dimostrare che il medicinale di riferimento era stato autorizzato sulla base del diritto dell'Unione in vigore al momento della domanda per l'autorizzazione all'immissione in commercio di quest'ultimo. V. anche sentenza AstraZeneca, cit., punto 23.

15 — V. sentenza Generics (UK), cit., punti da 23 a 26 e giurisprudenza citata.

16 — Ibidem, punto 27 e giurisprudenza citata. In altre parole, è possibile sostituire l'obbligo del richiedente di presentare i risultati delle prove e delle sperimentazioni di cui all'articolo 8, paragrafo 3, lettera i), della direttiva 2001/83 ove si possa dimostrare che il medicinale in questione è talmente simile al medicinale di riferimento, che già gode dell'autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi del diritto dell'Unione, da non differire da esso in modo rilevante per quanto riguarda la sicurezza e l'efficacia.

C – Il diritto di impugnare una decisione che concede un'autorizzazione all'immissione in commercio di un generico

43. Con la prima questione, il giudice del rinvio in sostanza chiede se il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale di riferimento (in prosieguo anche: il «titolare») abbia, in base al diritto dell'Unione, il diritto di impugnare l'autorizzazione all'immissione in commercio di un generico che usa tale medicinale come medicinale di riferimento e, in tal caso, in quali circostanze. La questione verte pertanto sulla questione se tale diritto possa essere dedotto dal diritto dell'Unione o se, invece, la questione rimanga nella sfera del diritto nazionale.

44. A mio avviso, un siffatto diritto può effettivamente essere dedotto dalla direttiva 2001/83.

45. Ciò che è controverso nella causa dinanzi al giudice del rinvio non è la questione se la normativa lettone preveda adeguate tutele al fine di garantire che gli individui godano di garanzie procedurali effettive nei casi in cui l'ordinamento dell'Unione richieda che gli Stati membri approntino tali garanzie. La questione è piuttosto se l'ordinamento dell'Unione attribuisca un diritto a che gli Stati membri prevedano garanzie procedurali nell'ambito del loro sistema giuridico. Infatti, come osservano i governi estone e italiano, la Corte ha in precedenza trattato cause [17] nelle quali il titolare aveva impugnato la legittimità dell'autorizzazione all'immissione in commercio di un generico del suo medicinale nell'ambito della procedura nazionale di autorizzazione. Tuttavia, tali cause non hanno espressamente affrontato la questione se tale diritto possa o meno derivare direttamente dal diritto dell'Unione.

46. Come chiarito in precedenza, oltre alle questioni di salute contenute nelle disposizioni della direttiva 2001/83 – e in particolare agli articoli 8 e 10 – l'altro obiettivo chiave della direttiva è quello di garantire che le società farmaceutiche che contribuiscono all'innovazione non siano poste in svantaggio rispetto ai produttori di medicinali generici [18]. Tenuto conto di ciò, è chiaramente importante che siano attuate adeguate tutele al fine di consentire a tali società di tutelarsi contro i concorrenti generici (purché talune condizioni siano rispettate). Sotto questo punto di vista, un diritto soggettivo del titolare di impugnare l'autorizzazione all'immissione in commercio di un generico concorrente offre proprio un mezzo per ottenere ciò.

47. Infatti, come riconosce la maggioranza delle parti che hanno presentato osservazioni, la concessione di un'autorizzazione per un generico ha un effetto potenzialmente negativo sul produttore del medicinale di riferimento. Tuttavia, vi è disaccordo in relazione a cosa esattamente comporti la tutela degli interessi commerciali in tale ambito.

48. Come argomentato sia dalla Commissione che dal governo italiano, sembra giusto presumere che l'immissione in commercio di un generico avrà un impatto sulle vendite del medicinale di riferimento e sulle condizioni di concorrenza nei suoi confronti. Tale questione, come chiarito al precedente paragrafo 27, viene trattata dall'articolo 10 della direttiva 2001/83: i generici non possono essere immessi in commercio nel corso del periodo di protezione di dieci anni concesso al medicinale di riferimento ai sensi del secondo sottoparagrafo dell'articolo 10, paragrafo 1. Tale disposizione concede al medicinale di riferimento un'esclusiva di mercato di dieci anni a partire dall'autorizzazione iniziale dello stesso.

49. In tale contesto, supponiamo che le autorità nazionali competenti concedano comunque l'autorizzazione all'immissione in commercio di un generico in circostanze in cui, per esempio, vi è incertezza in relazione alla questione se il medicinale per cui viene richiesta l'autorizzazione ai sensi dell'articolo 10 sia effettivamente un generico del medicinale di riferimento (o anche ove sorgano

17 — V., per esempio, sentenza del 5 ottobre 1995, Scotia Pharmaceuticals (C-440/93, Racc. pag. I-2851), e citate sentenze AstraZeneca, SmithKline Beecham e Generics (UK).

18 — Sentenza AstraZeneca/Commissione, cit., punti 667 e 668 e giurisprudenza citata.

dubbi in relazione a come debba essere calcolato il periodo di protezione di dieci anni). Se il titolare non avesse il diritto di impugnare tale decisione – qualunque sia il fondamento invocato [19] - a mio avviso ciò si porrebbe in contrasto con l'obiettivo di garantire che nessun generico concorrente venga immesso in commercio nel corso del periodo di protezione di dieci anni previsto dall'articolo 10 della direttiva 2001/83. Infatti, qualsiasi altra conclusione limiterebbe sostanzialmente l'effetto pratico di tale periodo di protezione. Di conseguenza, ciò si porrebbe in contrasto con l'obiettivo sotteso alla direttiva, vale a dire promuovere l'innovazione.

50. Ciò posto, non vedo nella direttiva 2001/83 alcun diritto di più ampia portata che possa estendere tale periodo di tempo. Quando il periodo di protezione di dieci anni è scaduto, il titolare non gode più dell'esclusiva di mercato e, di conseguenza, è nella stessa posizione di qualsiasi altro terzo. Infatti, estendere il diritto di impugnare una decisione che accorda l'autorizzazione all'immissione in commercio di un generico oltre il periodo di dieci anni espressamente previsto dall'articolo 10 della direttiva consentirebbe al titolare di bloccare l'accesso al mercato dei concorrenti limitando l'utilizzo di informazioni già di pubblico dominio.

51. Tuttavia, ci si potrebbe chiedere se lo stesso ragionamento vada applicato ove, come nel procedimento pendente dinanzi al giudice del rinvio, il medicinale di riferimento sia esso stesso basato su sostanze attive di impiego medico ben consolidato nell'Unione europea da almeno dieci anni. In altre parole: il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un siffatto medicinale ha lo stesso diritto di esclusiva di mercato?

52. Ritengo di sì.

53. È pur vero che si può argomentare che non vi è una reale necessità di proteggere il titolare in tali circostanze. Ciò, in particolare, perché lo sviluppo di medicinali di impiego ben consolidato non richiede alcuno sforzo innovativo che giustifichi una protezione speciale (rispetto ai medicinali autorizzati ai sensi dell'articolo 8). Inoltre si potrebbe argomentare – come fanno la Grindeks e il governo lettone – che il periodo di esclusiva per i dati ai sensi dell'articolo 10 della direttiva 2001/83 copre solo le sostanze effettivamente nuove registrate per la prima volta.

54. È vero che, ove il medicinale di riferimento sia stato approvato ai sensi dell'articolo 10 bis della direttiva 2001/83, non vi sono dati da proteggere e il livello di innovazione di tali medicinali è presumibilmente inferiore rispetto a quello dei medicinali approvati ai sensi dell'articolo 8. La ragione è che, come chiarito in precedenza, il medicinale di riferimento è stato approvato sulla base di un fascicolo contenente riferimenti a letteratura scientifica rilevante e non sulla base di ampie ricerche che abbiano consentito di redigere un fascicolo contenente dettagliati risultati di prove precliniche e sperimentazioni cliniche (come ai sensi dell'articolo 8).

55. Tuttavia, qualora l'uso di un medicinale di impiego ben consolidato come medicinale di riferimento per un generico sia riconosciuto come ho suggerito in precedenza, non sono in grado di trovare argomentazioni convincenti che giustifichino la mancata concessione del periodo di protezione di dieci anni anche a tali medicinali di riferimento. Infatti, il secondo sottoparagrafo dell'articolo 10, paragrafo 1, della direttiva 2001/83 è inequivoco al riguardo: concede un periodo di dieci anni di esclusiva di mercato a tutti medicinali di riferimento senza distinzione [20].

19 — Tale fondamento può riguardare interessi pubblici nonché privati coinvolti nella concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il generico.

20 — Anche nelle Commission guidelines, *Notice to applicants* (cit. supra alla nota 7) viene sostenuto ciò. V., in particolare, pag. 43.

56. È vero che, come chiarito in precedenza, il contributo innovativo di un produttore di un medicinale di impiego ben consolidato ai sensi dell'articolo 10 bis della direttiva 2001/83 è presumibilmente inferiore rispetto a quello di una società che ha fortemente investito nella ricerca per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio di una nuova sostanza attiva. Inoltre, in questo caso, il periodo di protezione dei dati del medicinale di riferimento è scaduto. Da tale prospettiva, il suggerimento che il periodo di protezione di dieci anni debba nondimeno applicarsi anche ai medicinali di impiego ben consolidato può senza dubbio sembrare eccessivo.

57. Tuttavia, *la mancata* concessione dell'esclusiva di mercato (e, di conseguenza del diritto di impugnare una decisione che consente la registrazione di un generico in vista della conservazione dell'esclusiva) per i medicinali di impiego ben consolidato quando vengono utilizzati come medicinali di riferimento per i generici offrirebbe un ingiustificato vantaggio concorrenziale ai produttori di generici che potrebbero fruire illimitatamente del fascicolo redatto dal titolare. Questo punto è stato chiarito all'udienza: sebbene un produttore quale Grindeks possa anche presentare domanda per l'autorizzazione all'immissione in commercio del suo medicinale ai sensi dell'articolo 10 bis (e redigere esso stesso il fascicolo), è meno dispendioso e più semplice chiedere un'autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 10 per un farmaco generico di un medicinale di impiego ben consolidato. Ciò perché, per quanto riguarda i generici, è sufficiente un mero riferimento al fascicolo originale. Ciò senza dubbio fa risparmiare al produttore tempo e denaro.

58. L'aspetto forse più importante, ove una società intenda produrre un generico di un medicinale già autorizzato, è che si può presumere che il titolare (a prescindere dalla procedura in base alla quale il medicinale di riferimento è stato approvato) abbia avuto un certo successo nell'immettere il medicinale in commercio. Di conseguenza, se non fossero concessi al titolare l'esclusiva di mercato di dieci anni e il diritto di impugnare le decisioni che consentono ai generici di essere immessi in commercio nel corso di tale periodo, le società che producono generici potrebbero godere degli sforzi di immissione in commercio già compiuti in relazione al medicinale di riferimento e sfruttarli in modo eccessivo.

59. Infine, come indicato in precedenza, la protezione accordata ad un medicinale di impiego ben consolidato può senza dubbio apparire sproporzionata nella presente causa. Dall'altra parte, nulla impedisce ad un produttore, quale la Grindeks nella presente causa, di presentare fin dall'inizio una domanda ai sensi dell'articolo 10 bis per un medicinale di impiego ben consolidato, qualora intenda evitare il periodo di protezione di dieci anni in questione.

60. Ritengo pertanto che l'articolo 10, paragrafo 1, della direttiva 2001/83 debba essere interpretato nel senso che conferisce al titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale di riferimento il diritto di impugnare l'autorizzazione all'immissione in commercio di un generico che utilizza tale medicinale come medicinale di riferimento, nel corso del periodo di protezione di dieci anni (o, eventualmente, del periodo di undici anni) a cui il titolare ha diritto ai sensi di tale direttiva.

IV – **Conclusioni**

61. Alla luce delle considerazioni che precedono, propongo alla Corte di rispondere alle questioni pregiudiziali sottoposte dall'Augstākās tiesas Senāts (Lettonia) come segue:

Un medicinale registrato ai sensi dell'articolo 10 bis della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, come modificata dalla direttiva 2004/27/CE, del 31 marzo 2004, può essere utilizzato come medicinale di riferimento ai fini dell'articolo 10, paragrafo 2, della direttiva.

L'articolo 10, paragrafo 1, della direttiva 2001/83 deve essere interpretato nel senso che conferisce al titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale di riferimento il diritto di impugnare l'autorizzazione all'immissione in commercio di un generico che utilizza tale medicinale come medicinale di riferimento, nel corso del periodo di protezione di dieci anni (o, eventualmente, del periodo di undici anni) a cui il titolare ha diritto ai sensi di tale direttiva.