SENTENZA DELLA CORTE (Sesta Sezione)

29 aprile 2004 *

Nel procedimento C-106/01,

avente ad oggetto la domanda di pronuncia pregiudiziale proposta alla Corte, a norma dell'art. 234 CE, dalla Court of Appeal (England and Wales) (Civil Division) (Regno Unito) nella causa dinanzi ad essa pendente tra

The Queen, ex parte

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd

e

The licensing Authority established by the Medicines Act 1968 (rappresentata da The Medicines Control Agency),

* Lingua processuale: l'inglese.

con l'intervento di:

SangStat UK Ltd,

e

Imtix-SangStat UK Ltd,

domanda vertente sull'interpretazione dell'art. 4, terzo comma, punto 8, lett. a), della direttiva del Consiglio 26 gennaio 1965, 65/65/CEE, per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative ai medicinali (GU 1965, n. 22, pag. 369), come modificata dalle direttive del Consiglio 22 dicembre 1986, 87/21/CEE (GU 1987, L 15, pag. 36), 3 maggio 1989, 89/341/CEE (GU L 142, pag. 11), e 14 giugno 1993, 93/39/CEE (GU L 214, pag. 22),

LA CORTE (Sesta Sezione),

composta dal sig. V. Skouris, facente funzione di presidente della Sesta Sezione, dai sigg. C. Gulmann (relatore), J.-N. Cunha Rodrigues, J.-P. Puissochet e R. Schintgen, giudici,

avvocato generale: sig. F.G. Jacobs
cancelliere: sig.ra M.-F. Contet, amministratore principale

viste le osservazioni scritte presentate:

— per la Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, dal sig. I. Dodds-Smith e dalla sig.ra R. Hughes, solicitors, dal sig. D. Anderson, QC, e dalla sig.ra J. Stratford, barrister;

— per la SangStat UK Ltd e la Imtix-SangStat UK Ltd, dal sig. T. Cook e dalla sig.ra J. Mutimear, solicitors;

— per il governo del Regno Unito, dai sigg. J.E. Collins, in qualità di agente, P. Sales, barrister, e R. Singh, QC;

— per il governo danese, dal sig. J. Molde, in qualità di agente;

— per il governo francese, dal sig. G. de Bergues e dalla sig.ra R. Loosli-Surrans, in qualità di agenti;

— per il governo portoghese, dal sig. L.I. Fernandes, in qualità di agente;

— per la Commissione delle Comunità europee, dai sigg. H.C. Støvlbæk e R. Wainwright, in qualità di agenti,

vista la relazione d'udienza,

sentite le osservazioni orali della Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, della SangStat UK Ltd e della Imtix-SangStat (UK), del governo del Regno Unito, rappresentato dai sigg. K. Manji, in qualità di agente, e P. Sales, del governo danese, del governo dei Paesi Bassi, rappresentato dalla sig.ra J.G.M. van Bakel, in qualità di agente, e della Commissione, rappresentata dal sig. H.C. Støvlbæk e M. Shotter, in qualità di agente, all'udienza del 7 novembre 2002,

sentite le conclusioni dell'avvocato generale, presentate all'udienza del 23 gennaio 2003,

ha pronunciato la seguente

Sentenza

1 Con ordinanza 22 febbraio 2001, depositata in cancelleria il 5 marzo successivo, la Court of Appeal (England and Wales) (Civil Division) ha sottoposto alla Corte, ai sensi dell'art. 234 CE, sei questioni pregiudiziali vertenti sull'interpretazione dell'art. 4, terzo comma, punto 8, lett. a), della direttiva del Consiglio 26 gennaio 1965, 65/65/CEE, per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative ai medicinali (GU 1965, L 22, pag. 369), come modificata dalle direttive del Consiglio 22 dicembre 1986, 87/21/CEE (GU 1987, L 15, pag. 36), 3 maggio 1989, 89/341/CEE (GU L 142, pag. 11), e 14 giugno 1993, 93/39/CEE (GU L 214, pag. 22; in prosieguo: la «direttiva 65/65 modificata»).

2 Le dette questioni sono state sollevate nell'ambito di una controversia tra la Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (in prosieguo: la «Novartis») e la The Medicines Control Agency (agenzia di controllo dei medicinali; in prosieguo: la «MCA») in merito al rilascio da parte di quest'ultima di due autorizzazioni all'immissione in commercio (in prosieguo: le «AIC») di un medicinale.

Contesto normativo

3 L'art. 3 della direttiva *65/65* modificata dispone che il rilascio di un'AIC è una condizione necessaria affinché un medicinale possa essere immesso in commercio in uno Stato membro.

4 L'art. 4 della stessa direttiva dispone:

«Per ottenere il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio prevista dall'articolo 3, il responsabile di detta immissione in commercio presenta una domanda all'autorità competente dello Stato membro.

(...).

La domanda deve essere corredata dalle informazioni e dai documenti seguenti:

(...)

8. Risultati delle prove:

— fisico-chimiche, biologiche o microbiologiche;

— farmacologiche e tossicologiche;

— cliniche;

Nondimeno, senza pregiudizio della normativa relativa alla tutela della proprietà industriale e commerciale:

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

i) che il medicinale è essenzialmente simile a un prodotto autorizzato nel paese cui si riferisce la domanda, e che il responsabile dell'immissione in commercio del medicinale originale ha consentito che venga fatto ricorso, per l'esame della domanda in causa, alla documentazione farmacologica, tossicologica o clinica figurante nella documentazione relativa al medicinale originale,

(...)

iii) ovvero, che il medicinale è essenzialmente analogo ad un prodotto autorizzato secondo le disposizioni comunitarie in vigore da almeno 6 anni nella Comunità e commercializzato nello Stato membro interessato dalla domanda; questo periodo è portato a 10 anni quando si tratta di un medicinale di alta tecnologia ai sensi della parte A dell'allegato alla direttiva 87/22/CEE o di un medicinale ai sensi della parte B dell'allegato a detta direttiva, il quale abbia seguito la procedura prevista all'articolo 2 di quest'ultima; inoltre, uno Stato membro può altresì estendere questo periodo a 10 anni con decisione unica concernente tutti i prodott[i] 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 6 anni di cui sopra oltre la data di scadenza di un brevetto che protegge il prodotto 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 commercializzati, devono essere forniti i risultati delle prove farmacologiche, tossicologiche e/o cliniche appropriate.

b) (...)».

5 Le procedure introdotte dall'art. 4, terzo comma, punto 8, lett. a), sub i)-iii), della direttiva 65/65 modificata sono comunemente designate come «procedure abbreviate». La procedura specifica per ottenere le AIC introdotta dall'art. 4, terzo comma, punto 8, lett. a), ultimo comma (in prosieguo: la «riserva»), è una procedura abbreviata detta «ibrida».

6 Esercitando la facoltà conferita agli Stati membri dall'art. 4, terzo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65 modificata, il Regno Unito ha esteso a dieci anni il periodo menzionato in tale disposizione.

7 Infine, l'art. 5 della direttiva 65/65 modificata dispone quanto segue:

«L'autorizzazione prevista dall'articolo 3 sarà rifiutata quando dopo verifica delle informazioni e dei documenti elencati dall'articolo 4 risulti che il medicinale è nocivo nelle normali condizioni d'impiego, oppure che l'effetto terapeutico del medicinale manca o è stato insufficientemente giustificato dal richiedente, oppure che il medicinale non presenta la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata.

L'autorizzazione sarà ugualmente rifiutata qualora la documentazione e le informazioni presentate a corredo della domanda non siano conformi alle disposizioni dell'articolo 4».

Controversia nella causa principale e questioni pregiudiziali

8 I prodotti Sandimmun, Neoral, SangCya e Acceptine sono tutti immunodepressivi e contengono come principio attivo la ciclosporina. Il Sandimmun e il Neoral sono prodotti dalla Novartis. Il SangCya e l'Acceptine, prodotti che possono considerarsi identici nell'ambito del procedimento in esame (in prosieguo, congiuntamente: il «SangCya») sono fabbricati dalla SangStat UK Ltd e dalla Imtix-SangStat UK Ltd (in prosieguo, congiuntamente: la «SangStat»).

9 La ciclosporina viene utilizzata principalmente per prevenire il rigetto di organi o tessuti in caso di trapianti. Essa è inoltre impiegata nel trattamento delle malattie autoimmuni, tra cui la psoriasi acuta, l'artrite reumatoide attiva acuta, la sindrome nefrotica acuta e l'eczema.

10 Il Sandimmun, il Neoral e il SangCya vanno somministrati per via orale ai pazienti. Essi si presentano, allo stadio di prodotto finito, sotto forma di soluzione. Vengono assunti dal paziente diluiti in una bevanda. Esistono, comunque, alcune differenze tra i detti prodotti. Quando vengono diluiti per essere somministrati al paziente, essi reagiscono in modo diverso, mentre, in ambiente acquoso, il Sandimmun forma una macroemulsione, il Neoral forma una microemulsione ed il SangCya subisce un processo di nanodispersione. Ciò si ripercuote sulla loro biodisponibilità, ossia sulla celerità e sulle proporzioni con cui vengono assorbiti dall'organismo e trasferiti alla parte in cui esplicano il loro effetto.

11 La biodisponibilità rileva in quanto la ciclosporina ha un ridotto indice terapeutico (ossia lo scarto di dosaggio entro il quale si osserva l'efficacia clinica con un livello di sicurezza accettabile). Se il livello di ciclosporina nel sangue di un paziente sottoposto a trapianto è troppo basso, aumenta il rischio di rigetto acuto e cronico dell'organo. Al contrario, se il livello è troppo alto, le funzioni renali rischiano di deteriorarsi e le difese immunitarie del paziente possono abbassarsi. In tal modo, il paziente può sviluppare infezioni occasionali ed eventualmente un linfoma. Per ciascuno di tali prodotti, dopo aver somministrato una dose iniziale ai livelli raccomandati, viene monitorato il livello effettivo di ciclosporina nel sangue di ciascun paziente e la dose di mantenimento da somministrare al soggetto a lungo termine può essere conseguentemente adeguata per far sì che il livello rimanga entro i limiti dell'indice terapeutico.

12 Il Sandimmun è stato il primo prodotto a base di ciclosporina autorizzato nella Comunità. Esso è stato approvato nel 1983 a seguito della trasmissione, da parte della Sandoz Pharmaceuticals UK Ltd, ora Novartis, del fascicolo informativo completo richiesto ai sensi della direttiva 65/65 modificata. Sono quindi trascorsi più di dieci anni dal rilascio al Sandimmun della prima AIC all'interno della Comunità e la tutela decennale dei dati, concessa alla Novartis conformemente a tale direttiva, è scaduta, così come è scaduto il brevetto che tutela il Sandimmun.

13 Per risolvere i problemi di assorbimento e di somministrazione del Sandimmun, la Novartis ha intrapreso un programma di ricerca e di sviluppo diretto a produrre un medicinale a base di ciclosporina più efficace del Sandimmun.

14 La Novartis ha così sviluppato il Neoral ed ha brevettato la formula della ciclosporina nel suddetto prodotto. Il Neoral ha ottenuto la prima AIC nell'ambito della Comunità in Germania il 3 maggio 1994. Un'AIC nel Regno Unito è stata concessa il 29 marzo 1995. La domanda presentata alla MCA con procedura abbreviata ibrida faceva riferimento, con il consenso del responsabile, ai dati relativi al Sandimmun, conformemente all'art. 4, terzo comma, punto 8, lett. a), sub i), della direttiva 65/65 modificata. Tuttavia, tale domanda comprendeva anche, in applicazione della riserva, dati provenienti da ulteriori studi e prove cliniche, tenendo conto di alcune differenze esistenti tra il Neoral e il prodotto di riferimento. Le indicazioni approvate per il Neoral comprendono tutte quelle approvate per il Sandimmun. Inoltre, dal gennaio 1997, il Neoral è autorizzato per il trattamento negli adulti e nei bambini della sindrome nefrotica steroido-dipendente o resistente agli steroidi. Il Sandimmun e il Neoral coesistono sul mercato britannico, ma il primo rappresenta soltanto una piccola percentuale del mercato totale della ciclosporina, in confronto al secondo.

15 Il Neoral viene assorbito nel sangue dei pazienti più velocemente e in modo più regolare rispetto al Sandimmun. L'influenza della concomitante assunzione di cibo e degli altri fattori variabili è significativamente ridotta per il Neoral rispetto al Sandimmun. Alcune prove hanno dimostrato che la biodisponibilità del primo è di circa il 29 % più elevata rispetto a quella del secondo.

16 Il 27 gennaio 1999 la MCA ha concesso alla SangStat due AIC per il SangCya, ai sensi dell'art. 4, terzo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65 modificata, nell'ambito della procedura abbreviata ibrida. Il prodotto di riferimento era il Sandimmun, il quale, a differenza del Neoral, era stato autorizzato nella Comunità da oltre dieci anni.

17 Il SangCya, che non è stato sviluppato come copia del Sandimmun o del Neoral, non è identico a quest'ultimo. Esso è coperto da domande di brevetto e da brevetti rilasciati negli Stati Uniti.

18 La SangStat ha corredato la sua domanda di dati per dimostrare la superiore biodisponibilità del SangCya rispetto al Sandimmun nonché l'essenziale similarità di tali prodotti. Inoltre, sono stati acclusi alla domanda alcuni studi diretti a dimostrare la bioequivalenza tra il SangCya e il Neoral commercializzato negli Stati Uniti.

19 Ai fini della concessione delle AIC per il SangCya, la MCA si è basata altresì su dati presentati dalla Novartis a corredo della sua domanda di autorizzazione per il Neoral.

20 Il procedimento giudiziario nazionale verte sulle AIC concesse dalla MCA alla SangStat per il SangCya il 27 gennaio 1999. La domanda della Novartis, che aveva proposto un ricorso giurisdizionale avverso tali AIC, è stata respinta.

21 La Novartis ha interposto appello dinanzi alla Court of Appeal, chiedendo l'annullamento delle AIC controverse. A sostegno del suo ricorso, la Novartis ha sostenuto che la MCA aveva:

a) fatto illegittimamente riferimento al fascicolo del Neoral (la questione del riferimento);

b) dichiarato ingiustamente che il SangCya era essenzialmente simile al Sandimmun, esonerando così la SangStat dall'obbligo di dimostrare la sicurezza del suo prodotto malgrado la mancanza di bioequivalenza con il Sandimmun (la questione dell'essenziale similarità);

c) violato il principio di non discriminazione tra la Novartis e la SangStat per quanto riguarda la procedura di autorizzazione (la questione della non discriminazione).

22 La MCA ha sostenuto che:

a) essa aveva il diritto di fare riferimento a tutte le informazioni in suo possesso al fine di determinare la sicurezza di un prodotto per il quale era stata richiesta un'AIC;

b) le questioni di essenziale similarità erano, sostanzialmente, questioni di fatto, di grado o di opinioni di esperti per le autorità nazionali competenti, le quali disponevano di un potere discrezionale nel valutare questioni come, per esempio, quella di stabilire se due prodotti hanno la medesima forma farmaceutica mentre la bioequivalenza non era sempre richiesta, in ogni caso, al fine di dimostrare l'essenziale similarità;

c) non vi era stata violazione del principio di non discriminazione, dal momento che le situazioni della Novartis e della SangStat non erano simili e, comunque, ragioni oggettive e valide consentivano di operare una distinzione fra loro.

23 Alla luce di ciò, la Court of Appeal (England and Wales) (Civil Division) ha deciso di sospendere il procedimento e di sottoporre alla Corte le questioni pregiudiziali seguenti:

«1) Se l'autorità nazionale competente, nel valutare una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per una nuova specialità medicinale C in base all'art. 4, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65, tramite rinvio a una specialità medicinale A autorizzata da oltre 6 o 10 anni, sia legittimata a fare riferimento, in mancanza di consenso del responsabile dell'immissione in commercio, ai dati trasmessi a sostegno di una specialità B, autorizzata negli ultimi 6 o 10 anni.

2) In caso di soluzione affermativa, se a tale rinvio possa procedersi qualora:

   a) la specialità B sia stata autorizzata in base alla procedura abbreviata ibrida di cui all'art. 4, punto 8, lett. a), con riferimento alla specialità A, e

   b) i dati richiamati consistano in prove cliniche che l'autorità nazionale competente ha dichiarato necessarie per la concessione dell'autorizzazione e che sono state trasmesse al fine di dimostrare la sicurezza della specialità B, malgrado il fatto che questa sia maggiormente biodisponibile rispetto alla specialità A, se somministrata nel medesimo dosaggio.

3) a) Se l'ultimo comma dell'art. 4, punto 8, lett. a), della direttiva *65/65* ("la riserva") si applichi soltanto alle domande presentate ex art. 4, punto 8, lett. a), sub iii), o anche alle domande presentate ex art. 4, punto 8, lett. a), sub i).

   b) Se l'essenziale somiglianza costituisca una condizione preliminare necessaria per l'applicazione della riserva.

4) Se specialità medicinali che non siano bioequivalenti possano comunque considerarsi essenzialmente simili in base all'art. 4, punto 8, lett. a), sub i) o sub iii), della direttiva *65/65* e se così, in quali casi.

5) Quale sia il significato della nozione di "forma farmaceutica" usata dalla Corte nella sentenza Generics. In particolare, se due prodotti abbiano la stessa

forma farmaceutica qualora siano somministrati al paziente in forma, rispettivamente, di soluzione diluita in macroemulsione, microemulsione e nanodispersione.

6) Se, in caso di domande ibride di autorizzazione all'immissione in commercio ex art. 4, punto 8, lett. a), della direttiva 65/65, presentate, facendo rinvio ad una specialità medicinale A, per altri due prodotti, nessuno dei quali bioequivalente alla suddetta specialità medicinale A, sia conforme al principio generale di non discriminazione il fatto che l'autorità nazionale competente:

(i) dichiari che per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio la domanda relativa al prodotto B debba essere corredata di dati clinici completi del tipo di quelli richiesti dalla parte 4, F, dell'allegato alla direttiva 75/318/CEE, ma,

(ii) dopo aver esaminato i dati trasmessi per il prodotto B, conceda l'autorizzazione all'immissione in commercio per il prodotto C, qualora la relativa domanda sia corredata di prove non conformi ai requisiti di cui alla parte 4, F, dell'allegato alla direttiva 75/318/CEE».

Osservazioni preliminari

24 Ai sensi dell'art. 4, terzo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65 modificata, qualora sia dimostrato che un medicinale è essenzialmente analogo ad un prodotto autorizzato da almeno 6 o 10 anni nella Comunità e commercializzato nello Stato membro interessato dalla domanda, il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle prove farmacologiche, tossicologiche e cliniche. Ai sensi dell'ultimo comma di tale disposizione, «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 commercializzati, devono essere forniti i risultati delle prove farmacologiche, tossicologiche e/o cliniche appropriate».

25 La controversia nella causa principale riguarda in particolare la questione se la MCA ai sensi della disposizione citata poteva dispensare la SangStat dal fornire tali risultati basandosi su quelli già trasmessi dalla Novartis nell'ambito delle procedure che avevano condotto alla concessione alla detta società delle AIC per il Sandimmun e per il Neoral.

26 Per quanto riguarda tale questione, devono essere presi in considerazione gli elementi seguenti:

— il Neoral e il SangCya non sono bioequivalenti, poiché la loro biodisponibilità è diversa;

— il Neoral era autorizzato da meno di dieci anni;

— il Neoral è uno sviluppo del Sandimmun, e la Novartis ha ottenuto l'AIC del Neoral secondo la procedura abbreviata ibrida.

27 In particolare, le questioni pregiudiziali sono dirette a stabilire se, in tali circostanze, si applichi l'esonero dalla presentazione della documentazione farmacologica, tossicologica e clinica prevista dall'art. 4, terzo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65 modificata, letto in combinato disposto con la

disposizione relativa alla riserva, o se la documentazione fornita dalla Novartis nell'ambito della procedura di AIC del Neoral debba beneficiare di un nuovo termine di tutela di sei o dieci anni, di modo che essa non possa essere utilizzata dalla SangStat nell'ambito dell'esame della domanda di AIC del SangCya.

28 Occorre ricordare che nella sentenza 3 dicembre 1998, causa C-368/96, Generics (UK) e a. (Racc. pag. I-7967), la Corte ha interpretato l'art. 4, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65 modificata dichiarando segnatamente che:

— la procedura istituita con tale disposizione consente al secondo richiedente un'AIC per un determinato prodotto di risparmiare tempo e spese necessari a raccogliere i dati farmacologici, tossicologici e clinici. Essa consente altresì, conformemente al quarto 'considerando' della direttiva 87/21, di evitare, per ragioni di ordine pubblico, che siano ripetute prove sull'uomo o sull'animale non strettamente necessarie [sentenza Generics (UK) e a., cit., punto 4];

— nel contesto della procedura abbreviata, l'obbligo di realizzare prove farmacologiche, tossicologiche e cliniche è sostituito da quello di dimostrare che la specialità medicinale è di natura talmente analoga ad una specialità medicinale autorizzata da almeno sei o dieci anni nella Comunità e commercializzata nello Stato membro interessato dalla domanda da non presentare differenze significative rispetto a quest'ultima a livello di sicurezza ed efficacia e da essere quindi essenzialmente simile al prodotto già autorizzato [sentenza Generics (UK) e a., cit., punto 24];

— una specialità medicinale è essenzialmente simile, ai sensi dell'art. 4, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65 modificata, ad una specialità originaria quando soddisfa i criteri dell'identità della composizione qualitativa e

quantitativa in principi attivi, dell'identità della forma farmaceutica e della bioequivalenza, a condizione che non appaia, con riferimento alle conoscenze scientifiche, che essa presenta differenze significative rispetto alla specialità originale per quanto riguarda la sicurezza o l'efficacia [sentenza Generics (UK) e a., cit., punto 36];

— una specialità medicinale essenzialmente simile a un prodotto autorizzato da almeno sei o dieci anni nella Comunità e commercializzato nello Stato membro interessato dalla domanda può essere autorizzata, ai sensi della procedura abbreviata, per tutte le indicazioni terapeutiche già autorizzate per il detto prodotto, anche qualora nuove indicazioni terapeutiche siano state autorizzate da meno di sei o dieci anni [sentenza Generics (UK) e a., cit., punto 53]. A tale proposito, la Corte ha osservato che spetta, eventualmente, al legislatore comunitario adottare, nel settore armonizzato di cui si tratta nella specie, misure intese a rafforzare il regime di protezione concesso alle imprese innovatrici [sentenza Generics (UK) e a., cit., punto 52].

29 Occorre poi aggiungere che la Court of Appeal rileva giustamente nell'ordinanza di rinvio che l'autorità competente di uno Stato membro, quando si pronuncia su una domanda di AIC, deve valutare se il medicinale è sicuro ed efficace, e che la detta autorità è pertanto legittimata a tener conto di tutti i dati in suo possesso, indipendentemente dalla loro fonte, qualora tali dati dimostrino che il prodotto è nocivo o non sufficientemente efficace.

30 Va infatti ricordato che, come indicato al primo 'considerando' della direttiva 65/65 modificata, ogni regolamentazione in materia di produzione e di distribuzione dei medicinali deve avere come obiettivo essenziale la tutela della sanità pubblica.

31 Pertanto, e conformemente all'art. 5, primo comma, della direttiva 65/65 modificata, una domanda di AIC dev'essere respinta, in particolare, qualora sulla base dei dati di cui dispone l'autorità competente risulti che il medicinale è nocivo o inefficace. Quest'ultima è evidentemente libera di basare il rifiuto su dati presentati da altri richiedenti, anche se si tratta di dati tutelati ai sensi dell'art. 4, terzo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65 modificata.

32 Infine, va osservato che la Corte ritiene opportuno risolvere, in primo luogo, la quarta e la quinta questione, in secondo luogo, la terza questione, in terzo luogo, la prima e la seconda questione e, infine, la sesta questione.

Sulla quarta e sulla quinta questione

Sulla quarta questione

33 Conformemente all'art. 4, terzo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65 modificata, come interpretata dalla Corte, un medicinale non può essere considerato essenzialmente simile al medicinale originario se non soddisfa i criteri dell'identità della composizione qualitativa e quantitativa in principi attivi, dell'identità della forma farmaceutica e della bioequivalenza [v. sentenza Generics (UK) e a., cit., punti 36 e 37].

34 Lo stesso vale riguardo all'art. 4, terzo comma, punto 8, lett. a), sub i), della direttiva 65/65 modificata. Infatti, le due procedure abbreviate in questione si distinguono solo per il fatto che il diritto a fare ricorso alla documentazione farmacologica, tossicologica o clinica figurante nel fascicolo del medicinale di

riferimento dipende, per l'una, dal consenso della persona responsabile dell'immissione in commercio di tale medicinale e, per l'altra, dal fatto che lo stesso è stato autorizzato nella Comunità da sei o dieci anni.

35 Di conseguenza, la quarta questione va risolta nel senso che non possono essere considerati essenzialmente simili ai sensi dell'art. 4, terzo comma, punto 8, lett. a), sub i) o iii), della direttiva *65/65* modificata prodotti che non siano bioequivalenti.

Sulla quinta questione

36 Né la direttiva *65/65* modificata né, più in generale, la normativa comunitaria in materia di medicinali in vigore all'epoca dei fatti nella causa principale definiscono la nozione di forma farmaceutica.

37 Secondo l'elenco dei termini di riferimento della Farmacopea europea, redatta sotto il patrocinio del Consiglio d'Europa, la forma farmaceutica è definita come la sintesi della forma in cui un prodotto farmaceutico è presentato dal produttore e della forma in cui esso viene somministrato, inclusa la forma fisica.

38 Ai sensi dell'allegato della direttiva della Commissione 19 luglio 1991, 91/507/CEE, che modifica l'allegato della direttiva 75/318/CEE del Consiglio relativa al ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri riguardanti le norme ed i protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di sperimentazione dei medicinali (GU L 270, pag. 32), i richiedenti di AIC sono tenuti sotto vari aspetti a preparare la documentazione e le specifiche da presentare in applicazione

dell'art. 4 della direttiva 65/65 modificata, conformemente alle indicazioni contenute nella Farmacopea europea. In particolare, nella parte 2, lett. E, n. 1, di tale allegato, è stabilito che le disposizioni delle monografie per le forme farmaceutiche della Farmacopea europea si applicano a tutti i prodotti in essa contenuti.

39 Alla luce di ciò, l'elenco dei termini di riferimento della Farmacopea europea appare in grado di fornire criteri utili per definire la nozione di forma farmaceutica di un medicinale per risolvere la questione se i medicinali considerati siano essenzialmente simili.

40 Di conseguenza, ai detti fini, occorre tener conto della forma in cui il prodotto farmaceutico è presentato dal produttore e della forma in cui esso viene somministrato, inclusa la forma fisica.

41 Per quanto riguarda il Sandimmun, il Neoral e il SangCya, essi si presentano sotto forma di una soluzione che, per essere somministrata al paziente, va diluita in una bevanda. Il fatto che, dopo essere stati diluiti, questi tre prodotti assumano la forma, rispettivamente, di una macroemulsione, di una microemulsione e di una nanodispersione, anche se è tale da fornire indicazioni relative alla forma di somministrazione degli stessi, non osta a che si possa ritenere che essi abbiano la stessa forma farmaceutica nell'ambito dell'esame della questione se siano essenzialmente simili ai sensi dell'art. 4, terzo comma, punto 8, lett. a), sub i) o iii), della direttiva 65/65 modificata, a condizione che le differenze relative alla forma di somministrazione non appaiano significative da un punto di vista scientifico, come fanno valere sostanzialmente il governo del Regno Unito e la Commissione.

42 La quinta questione va quindi risolta dichiarando che, nell'ambito della procedura prevista dall'art. 4, terzo comma, punto 8, lett. a), sub i) o iii), della direttiva 65/65 modificata, occorre tener conto, ai fini della determinazione della forma farmaceutica di un medicinale, della forma in cui quest'ultimo è presentato e della forma in cui esso viene somministrato, inclusa la forma fisica. In questo contesto, medicinali come quelli di cui trattasi nella causa principale, che si presentano sotto forma di una soluzione che per essere somministrata al paziente va diluita in una bevanda e che, dopo essere stati diluiti, formano, rispettivamente, una macroemulsione, una microemulsione ed una nanodispersione, vanno considerati come aventi la stessa forma farmaceutica, a condizione che le differenze relative alla forma di somministrazione non appaiano significative da un punto di vista scientifico.

Sulla terza questione

Sulla prima parte della terza questione

43 La SangStat e la Novartis nonché i governi francese e del Regno Unito sostengono che la riserva si applica non solo alle domande presentate ai sensi dell'art. 4, terzo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65 modificata, ma anche a quelle presentate conformemente al punto 8, lett. a), sub i), di tale disposizione.

44 Questa tesi dev'essere accolta.

45 Infatti, non risulta che la differenza tra queste due procedure abbreviate, individuata al punto 34 della presente sentenza, sia tale da giustificare che la procedura abbreviata ibrida prevista dalla clausola sia limitata all'ipotesi di cui all'art. 4, terzo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65 modificata.

46 A tale proposito va ricordato che, ai sensi del quarto 'considerando' della direttiva 87/21, considerazioni di ordine pubblico si oppongono alla ripetizione delle prove, sull'uomo o sull'animale, non motivate da una necessità imperativa. Orbene, se è inopportuno, da un punto di vista etico e scientifico, ripetere tutte le prove per una domanda che soddisfa per il resto tutti i criteri richiesti dall'art. 4, terzo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65 modificata, è altrettanto inopportuno ripetere le dette prove per una domanda che soddisfa per il resto i criteri previsti al punto sub i) della stessa disposizione.

47 Pertanto, occorre risolvere la prima parte della terza questione dichiarando che la riserva, ossia la procedura abbreviata ibrida prevista dall'art. 4, terzo comma, punto 8, lett. a), ultimo comma, della direttiva 65/65 modificata, si applica alle domande di AIC presentate ai sensi del punto 8, lett. a), sub i) o iii), di tale disposizione.

Sulla seconda parte della terza questione

48 La SangStat, i governi danese e del Regno Unito nonché la Commissione fanno valere che il ricorso alla riserva non è limitato ai casi in cui il medicinale per il quale è richiesta un'AIC è essenzialmente simile ad un prodotto autorizzato.

49 A tale proposito va rilevato che, secondo lo stesso tenore letterale dell'art. 4, terzo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65 modificata, relativo alla procedura abbreviata, letto in combinato disposto con la disposizione sulla riserva, la somiglianza essenziale tra il medicinale per cui è richiesta un'AIC e il medicinale di riferimento costituisce, come sostiene la Commissione, il punto su cui far leva per l'applicazione della riserva.

50 Così, il caso cui si riferisce la riserva, nel quale il nuovo medicinale differisce dal medicinale di riferimento soltanto per le sue indicazioni terapeutiche, riguarda medicinali essenzialmente simili, ossia medicinali che hanno la stessa composizione qualitativa e quantitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica e che soddisfano il requisito della bioequivalenza [v. sentenza Generics (UK) e a., cit., punti 36 e 42].

51 Per contro, come hanno affermato la SangStat, i governi danese e del Regno Unito nonché la Commissione, lo stesso non può dirsi per un medicinale che deve essere somministrato per vie diverse o a differenti dosaggi rispetto al medicinale di riferimento, poiché esso non ha generalmente la stessa biodisponibilità di quest'ultimo e, pertanto, non è bioequivalente al medicinale di riferimento.

52 Pertanto, se l'utilizzo della riserva fosse possibile soltanto qualora il medicinale in questione sia essenzialmente simile al medicinale di riferimento e quindi, in particolare, bioequivalente a quest'ultimo, la clausola risulterebbe ampiamente inoperante per quanto riguarda medicinali che devono essere somministrati per vie diverse o a differenti dosaggi rispetto agli altri medicinali commercializzati.

53 Del resto, nella guida ad uso dei richiedenti le domande di AIC di medicinali per uso umano negli Stati membri della Comunità europea, pubblicata dalla Commissione nel 1993, era espressamente previsto che la riserva potesse essere applicata qualora il nuovo medicinale non rispondesse ai rigidi criteri di somiglianza essenziale quando confrontato con il medicinale di riferimento.

54 Qualora il nuovo medicinale debba essere somministrato per vie diverse o a differenti dosaggi rispetto al medicinale di riferimento, l'obbligo a carico del richiedente, ai sensi della riserva, di fornire i risultati delle prove farmacologiche,

tossicologiche e cliniche appropriate ha lo scopo di fornire la prova della sicurezza e dell'efficacia di tale medicinale [v., in tal senso, sentenza Generics (UK) e a., cit., punto 23].

55 Alla luce delle considerazioni che precedono, occorre risolvere la seconda parte della terza questione dichiarando che una domanda di AIC di un medicinale può essere presentata ai sensi della riserva, facendo riferimento ad un medicinale autorizzato, a condizione che il medicinale per cui si richiede l'AIC sia essenzialmente simile al medicinale autorizzato, ad eccezione, eventualmente, di una o più differenze menzionate nella riserva.

Sulla prima e sulla seconda questione

56 Con queste due questioni, che occorre esaminare congiuntamente, il giudice del rinvio chiede sostanzialmente se, nel valutare una domanda di AIC per un nuovo prodotto C, presentata in base all'art. 4, terzo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65 modificata, con riferimento ad un prodotto A autorizzato da oltre 6 o 10 anni, l'autorità competente di uno Stato membro sia legittimata, per concedere l'AIC, a fare riferimento, in mancanza di consenso del responsabile dell'immissione in commercio, a dati trasmessi a sostegno di un prodotto B, autorizzato negli ultimi 6 o 10 anni in base alla procedura abbreviata ibrida di cui all'art. 4, terzo comma, punto 8, lett. a), della direttiva 65/65 modificata, con riferimento al prodotto A, allorché tali dati consistono in prove cliniche fornite per dimostrare la sicurezza del prodotto B, benché questo sia maggiormente biodisponibile rispetto al prodotto A, se somministrato secondo il medesimo dosaggio.

57 Occorre ricordare che il richiedente un'AIC per un medicinale essenzialmente simile a un prodotto autorizzato da almeno sei o dieci anni nella Comunità e commercializzato nello Stato membro interessato dalla domanda non è tenuto,

conformemente all'art. 4, terzo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65 modificata, a fornire la documentazione farmacologica, tossicologica e clinica per nessuna delle indicazioni terapeutiche cui la documentazione relativa al medicinale originale si riferisce, ivi comprese quelle autorizzate da meno di sei o dieci anni [v., in tal senso, sentenza Generics (UK) e a., cit., punti 43 e 44].

58 In tal modo, la documentazione farmacologica, tossicologica e clinica concernente le nuove indicazioni terapeutiche di un medicinale già autorizzato non può beneficiare di un nuovo termine di tutela di sei o dieci anni.

59 Lo stesso vale per la documentazione farmacologica, tossicologica e clinica fornita per un medicinale che dev'essere somministrato per vie diverse o a differenti dosaggi rispetto agli altri medicinali commercializzati.

60 Infatti, alla luce della riserva, un simile medicinale costituisce uno sviluppo del medicinale originale o di riferimento al pari di un medicinale destinato ad un impiego terapeutico diverso rispetto al medicinale originale o di riferimento.

61 In tale contesto, il fatto che, in genere, un medicinale da somministrare per vie diverse o a differenti dosaggi rispetto al medicinale di riferimento non soddisfi, come è ricordato al punto 51 della presente sentenza, tutti i criteri dell'essenziale somiglianza, a differenza del medicinale destinato ad un impiego terapeutico diverso rispetto al medicinale di riferimento, non è determinante.

62 A tale proposito è giocoforza rilevare che la circostanza che il prodotto derivato dallo sviluppo del medicinale di riferimento soddisfi o meno tutti i requisiti dell'essenziale somiglianza rispetto a quest'ultimo non risulta necessariamente collegata al costo od alla difficoltà che tale sviluppo implica.

63 Inoltre, se al richiedente un'AIC di un medicinale fosse consentito rinviare alla documentazione farmacologica, tossicologica e clinica relativa ai prodotti derivati dallo sviluppo del medicinale di riferimento solo qualora tutti i requisiti dell'essenziale somiglianza fossero soddisfatti, gli sarebbe in larga misura preclusa la possibilità di rinviare a tale documentazione nei casi in cui i detti prodotti dovessero essere somministrati per vie diverse o a differenti dosaggi rispetto al medicinale di riferimento, mentre un tale rinvio è autorizzato quando il prodotto è destinato ad un impiego terapeutico diverso rispetto al medicinale di riferimento.

64 Pertanto, il richiedente un'AIC di un medicinale può rinviare alla detta documentazione qualora i prodotti derivati dallo sviluppo del medicinale di riferimento e quest'ultimo siano essenzialmente simili, ad eccezione, eventualmente, della via di somministrazione o del dosaggio.

65 Supponendo che il prodotto B, derivato dallo sviluppo del prodotto di riferimento A, sia essenzialmente simile a quest'ultimo, eccezion fatta per la sua biodisponibilità, ma che tale differenza non è tuttavia imputabile ad una differenza relativa alla via di somministrazione o al dosaggio, il richiedente un'AIC del prodotto C può rinviare alla documentazione clinica relativa al prodotto B.

66 Infatti, se il richiedente un'AIC del prodotto C, come precisato al punto 64 della presente sentenza, può rinviare alla documentazione farmacologica, tossicologica

e clinica relativa al prodotto B, derivato dallo sviluppo del prodotto di riferimento A ed essenzialmente simile a quest'ultimo, ad eccezione, eventualmente, della via di somministrazione o del dosaggio, poiché le differenze su questi due ultimi punti implicano in genere che i prodotti A e B non siano bioequivalenti (v. punto 51 della presente sentenza), a fortiori lo stesso richiedente deve poter fare altrettanto qualora i prodotti A e B differiscano solo per la loro diversa biodisponibilità, mentre la via di somministrazione e il dosaggio degli stessi restano invariati.

67 Ne consegue che, nel valutare una domanda di AIC per un nuovo prodotto C, presentata in base all'art. 4, terzo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65 modificata, con riferimento ad un prodotto A autorizzato da oltre 6 o 10 anni, l'autorità competente di uno Stato membro è legittimata, ai fini della concessione dell'AIC, a fare riferimento, in mancanza di consenso del responsabile dell'immissione in commercio, a dati trasmessi a supporto di un prodotto B autorizzato negli ultimi 6 o 10 anni in base alla procedura abbreviata ibrida prevista dall'art. 4, terzo comma, punto 8, lett. a), della direttiva 65/65 modificata, con riferimento al prodotto A, allorché tali dati consistono in prove cliniche fornite per dimostrare la sicurezza del prodotto B, benché questo sia maggiormente biodisponibile rispetto al prodotto A, se somministrato secondo il medesimo dosaggio.

Sulla sesta questione

68 Con tale questione la Court of Appeal chiede se, nel caso dell'esame di due domande ibride di AIC dei prodotti B e C, presentate ai sensi della riserva e facendo riferimento ad un prodotto A, l'autorità competente di uno Stato membro violi il principio generale di non discriminazione qualora richieda come condizione di concessione dell'AIC tutti i dati clinici relativi alla biodisponibilità

per il prodotto B, ma, dopo aver esaminato i dati presentati per il prodotto B, non richieda gli stessi dati per il prodotto C.

69 Secondo una giurisprudenza costante, il principio di parità di trattamento impone che situazioni analoghe non siano trattate in modo dissimile e che situazioni diverse non siano trattate nello stesso modo, a meno che una differenziazione sia obiettivamente giustificata (v., in particolare, sentenze 13 dicembre 1984, causa 106/83, Sermide, Racc. pag. 4209, punto 28, e 9 settembre 2003, causa C-137/00, Milk Marque e National Farmer's Union, punto 126, Racc. pag. I-7975).

70 Orbene, la situazione del richiedente l'AIC del prodotto B non è, ad ogni modo, paragonabile a quella del richiedente l'AIC del prodotto C. Infatti, nel momento in cui quest'ultimo richiedente presenta la sua domanda di AIC, il prodotto B è autorizzato e le autorità hanno accertato la sicurezza e l'efficacia di tale prodotto.

71 Tale rilievo non pregiudica la questione se l'autorità competente dello Stato membro fosse autorizzata a basarsi sui dati presentati a sostegno del prodotto B nell'esaminare la domanda di AIC del prodotto C.

72 Di conseguenza, la sesta questione dev'essere risolta nel senso che, nell'esaminare due domande ibride di AIC dei prodotti B e C, presentate ai sensi della riserva e con riferimento ad un prodotto A, l'autorità competente di uno Stato membro non viola il principio generale di non discriminazione per il fatto di richiedere

come condizione di concessione dell'AIC tutti i dati clinici relativi alla biodisponibilità per il prodotto B, ma, dopo aver esaminato i dati presentati per il prodotto B, di non richiedere gli stessi dati per il prodotto C.

Sulle spese

73 Le spese sostenute dai governi del Regno Unito, danese, francese, dei Paesi Bassi e portoghese nonché dalla Commissione, che hanno presentato osservazioni alla Corte, non possono dar luogo a rifusione. Nei confronti delle parti nella causa principale il presente procedimento costituisce un incidente sollevato dinanzi al giudice nazionale, cui spetta quindi statuire sulle spese.

Per questi motivi,

LA CORTE (Sesta Sezione),

pronunciandosi sulle questioni sottopostele dalla Court of Appeal (England and Wales) (Civil Division) con ordinanza 22 febbraio 2001, dichiara:

1) **Non possono essere considerati essenzialmente simili ai sensi dell'art. 4, terzo comma, punto 8, lett. a), sub i) o iii), della direttiva del Consiglio 26 gennaio 1965, 65/65/CEE, per il ravvicinamento delle disposizioni legislative,**

regolamentari ed amministrative relative ai medicinali, come modificata dalle direttive del Consiglio 22 dicembre 1986, 87/21/CEE, 3 maggio 1989, 89/341/CEE, e 14 giugno 1993, 93/39/CEE, prodotti che non siano bioequivalenti.

2) Nell'ambito della procedura prevista dall'art. 4, terzo comma, punto 8, lett. a), sub i) o iii), della direttiva 65/65 modificata, occorre tener conto, ai fini della determinazione della forma farmaceutica di un medicinale, della forma in cui quest'ultimo è presentato e della forma in cui esso viene somministrato, inclusa la forma fisica. In questo contesto, medicinali come quelli di cui trattasi nella causa principale, che si presentano sotto forma di una soluzione che per essere somministrata al paziente va diluita in una bevanda e che, dopo essere stati diluiti, formano, rispettivamente, una macroemulsione, una microemulsione ed una nanodispersione, vanno considerati come aventi la stessa forma farmaceutica, a condizione che le differenze relative alla forma di somministrazione non appaiano significative da un punto di vista scientifico.

3) La riserva, ossia la procedura abbreviata ibrida prevista dall'art. 4, terzo comma, punto 8, lett. a), ultimo comma, della direttiva 65/65 modificata, si applica alle domande di autorizzazione all'immissione in commercio presentate ai sensi del punto 8, lett. a), sub i) o iii), di tale disposizione.

Una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale può essere presentata ai sensi della riserva, facendo riferimento ad un medicinale autorizzato, a condizione che il medicinale per cui si richiede l'autorizzazione all'immissione in commercio sia essenzialmente simile al medicinale autorizzato, ad eccezione, eventualmente, di una o più delle differenze menzionate nella riserva.

4) Nel valutare una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un nuovo prodotto C, presentata in base all'art. 4, terzo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65 modificata, con riferimento ad un prodotto A autorizzato da oltre 6 o 10 anni, l'autorità competente di uno Stato membro è legittimata, ai fini della concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, a fare riferimento, in mancanza di consenso del responsabile dell'immissione in commercio, a dati trasmessi a suppporto di un prodotto B, autorizzato negli ultimi 6 o 10 anni, in base alla procedura abbreviata ibrida prevista dall'art. 4, terzo comma, punto 8, lett. a), della direttiva 65/65 modificata, con riferimento al prodotto A, allorché tali dati consistono in prove cliniche fornite per dimostrare la sicurezza del prodotto B, benché questo sia maggiormente biodisponibile rispetto al prodotto A, se somministrato secondo il medesimo dosaggio.

5) Nell'esaminare due domande ibride di autorizzazione all'immissione in commercio dei prodotti B e C, presentate ai sensi dell'art. 4, terzo comma, punto 8, lett. a), ultimo comma, della direttiva 65/65 modificata e con riferimento ad un prodotto A, l'autorità competente di uno Stato membro non viola il principio generale di non discriminazione per il fatto di richiedere come condizione di concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio tutti i dati clinici relativi alla biodisponibilità per il prodotto B, ma, dopo aver esaminato i dati presentati per il prodotto B, di non richiedere gli stessi dati per il prodotto C.

Skouris Gulmann Cunha Rodrigues

Puissochet Schintgen

Così deciso e pronunciato a Lussemburgo il 29 aprile 2004.

Il cancelliere

R. Grass

Il presidente

V. Skouris