CONCLUSIONI DELL'AVVOCATO GENERALE DÁMASO RUIZ-JARABO COLOMER

presentate il 22 gennaio 1998 *

1. Con ordinanza 10 ottobre 1996, pervenuta nella cancelleria della Corte il 22 novembre successivo, la High Court of Justice, Queen's Bench Division (in prosieguo: la «High Court») sottoponeva alla Corte una serie di questioni pregiudiziali relative all'interpretazione e alla validità dell'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65/CEE [1], nella versione modificata dalla direttiva 87/21/CEE [2].

2. Tali questioni attengono alla procedura abbreviata diretta ad ottenere un'autorizzazione d'immissione sul mercato di un medicinale generico mediante riferimento alla documentazione presentata dall'impresa farmaceutica innovatrice al fine di conseguire l'autorizzazione del medicinale originale. Si discute sostanzialmente se l'autorizzazione del medicinale generico debba essere estesa a tutte le indicazioni ed alla posologia autorizzate, sino a quel momento, con riguardo al medicinale originale o se, al contrario, sia necessario applicare, anche in tal caso, alle indicazioni ed alla posologia del medicinale autorizzato successivamente il termine di dieci anni previsto per il medicinale originale.

La normativa comunitaria

3. I medicinali [3] destinati all'uso umano presentano una forte ripercussione sulla salute pubblica e, conseguentemente, è necessario che le autorità procedano ad un severo controllo della loro immissione in commercio. Al fine di ridurre progressivamente gli ostacoli alla libera circolazione dei medicinali nella Comunità, risultanti da divergenze tra i sistemi nazionali di controllo, le istituzioni comunitarie hanno emanato una serie di norme dirette ad armonizzare i controlli relativi all'immissione in commercio dei medicinali.

* Lingua originale: lo spagnolo.

1 — Direttiva del Consiglio 26 gennaio 1965, 65/65/CEE, per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali (GU 1965, n. 22, pag. 369).

2 — Direttiva del Consiglio 22 dicembre 1986, 87/21/CEE, che modifica la direttiva 65/65 (GU 1987, L 15, pag. 36).

3 — Saranno utilizzati in prosieguo come equivalenti i termini «medicinale» e «specialità farmaceutica», benché la nozione di medicinale sia più ampia di quella di specialità farmaceutica. La prima ricomprende non solo i medicinali prodotti industrialmente e, in particolare, i medicinali generici (vale a dire i medicinali simili a prodotti esistenti non protetti da brevetti), ma anche le specialità farmaceutiche (vale a dire i medicinali preparati e immessi in commercio con una denominazione speciale e con un particolare confezionamento). Successivamente alla direttiva del Consiglio 3 maggio 1989, 89/341/CEE, che modifica le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE (GU L 142, pag. 11), il termine «medicinale» ha sostituito quello di «specialità farmaceutica» nel complesso della normativa comunitaria relativa ai medicinali destinati all'uso umano.

4. Il principale meccanismo di controllo dell'adeguatezza di un medicinale alle esigenze connesse con la tutela della salute consiste nell'autorizzazione al commercio, di cui esistono due tipi: quella comunitaria e quella nazionale.

Il 1° gennaio 1995 sono entrate in vigore le norme che prevedono la possibilità di ottenere autorizzazioni al commercio comunitarie, valide nel territorio di tutti gli Stati membri. Le autorizzazioni di tal tipo possono essere ottenute sulla base di un procedimento centralizzato, disciplinato dal regolamento (CEE) n. 2309/93 [4], che prevede un'autorizzazione comunitaria concessa dalla Commissione, basata sugli accertamenti compiuti dall'Agenzia europea di valutazione dei medicinali, istituita dal regolamento medesimo.

La sfera di applicazione delle autorizzazioni comunitarie è limitata, poiché esse sono obbligatorie per i medicinali tecnologicamente avanzati e facoltative per quei medicinali che contengano principi attivi nuovi.

5. La maggior parte dei medicinali viene immessa in commercio a seguito dell'ottenimento di un'autorizzazione nazionale, rilasciata dall'autorità competente di uno Stato membro e valida per quello Stato [5]. L'armonizzazione delle norme nazionali relative alla concessione di autorizzazione per medicinali ha avuto inizio con la direttiva 65/65 che, con le varie modifiche di cui è stata oggetto nel tempo, continua ad essere la pietra angolare della normativa comunitaria in materia di medicinali.

L'art. 3 della direttiva 65/65 dispone che una specialità farmaceutica può essere immessa in commercio in uno Stato membro solamente quando l'autorità competente dello Stato medesimo abbia preventivamente concesso la relativa autorizzazione conformemente alla direttiva stessa.

L'art. 4 definisce le informazioni e i documenti necessari ai fini dell'ottenimento dell'autorizzazione al commercio, il cui contenuto è stato armonizzato ad opera delle direttive 75/318/CEE [6] e 75/319/CEE [7]. Ai sensi di tale disposizione, il richiedente di un'autorizzazione relativa ad una specialità farmaceutica per uso umano potrà ricorrere a

4 — Regolamento (CEE) del Consiglio 22 luglio 1993, n. 2309, che stabilisce le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce un'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (GU L 214, pag. 1).

5 — Il mutuo riconoscimento delle autorizzazioni al commercio nazionale è stato facilitato dalla direttiva del Consiglio 14 giugno 1993, 93/39/CEE, che modifica le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE relative ai medicinali (GU L 214, pag. 22).

6 — Direttiva del Consiglio 20 maggio 1975, 75/318/CEE, relativa al ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri riguardanti le norme ed i protocolli analitici, tossicofarmacologici e clinici in materia di sperimentazione delle specialità medicinali (GU L 147, pag. 1).

7 — Seconda direttiva del Consiglio 20 maggio 1975, 75/319/CEE, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali (GU L 147, pag. 13).

due tipi di procedure, vale a dire quella normale e quella semplificata. Al fine di ottenere l'autorizzazione al commercio sulla base della procedura normale, il richiedente dovrà presentare i risultati di una serie di analisi e prove farmacologiche, tossicologiche e cliniche, mentre, ove si avvalga della procedura abbreviata, sarà esonerato da tale obbligo in presenza di taluni requisiti. Quest'ultima procedura sgrava il secondo richiedente dagli oneri di tempo e denaro necessari ai fini della raccolta di dati clinici e preclinici dettagliati.

6. La direttiva 87/21 ha modificato l'art. 4 della direttiva 65/65 per quanto attiene al ricorso alla procedura abbreviata. L'obiettivo di tale modifica consiste, a termini del secondo 'considerando' della direttiva medesima, nel precisare ancor meglio i casi in cui non è necessario fornire i risultati delle prove farmacologiche, tossicologiche e cliniche ai fini dell'autorizzazione di una specialità medicinale essenzialmente simile a un prodotto già autorizzato, senza peraltro svantaggiare le ditte innovatrici. Nel successivo quarto 'considerando' si osserva che considerazioni di ordine pubblico si oppongono alla ripetizione delle prove sull'uomo o sull'animale non motivate da necessità imperative. Conformemente a tali obiettivi, l'art. 4 della direttiva 65/65 così recita:

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

oppure:

ii) riferendosi in modo dettagliato alla letteratura scientifica pubblicata, presentata conformemente all'articolo 1, paragrafo 2, della direttiva 75/318/CEE che il componente o i componenti della specialità farmaceutica sono di impiego medico ben noto e presentano una riconosciuta efficacia ed un livello accettabile di sicurezza,

iii) ovvero, che la specialità medicinale è essenzialmente analoga 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 prodotti 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 la specialità medicinale è destinata ad un impiego terapeutico diverso o deve essere somministrata 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».

7. Tale disposizione, introdotta dalla direttiva 87/21, è entrata in vigore il 1° luglio

1987. Da tale data in poi, le imprese farmaceutiche possono utilizzare la procedura abbreviata al fine di ottenere un'autorizzazione che consenta loro l'immissione in commercio di un medicinale nei tre casi contemplati dall'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a). La prima ipotesi presuppone che l'impresa produttrice del medicinale essenzialmente simile ad un prodotto già autorizzato nel paese interessato ottenga il consenso dell'impresa prima produttrice del medicinale innovativo e titolare dell'autorizzazione al commercio del medesimo, consenso di certo non facilmente ottenibile. La seconda ipotesi consente di ottenere l'autorizzazione al commercio sulla base di un dettagliato riferimento alla letteratura scientifica pubblicata. Atteso che di tale possibilità è stato fatto abuso da parte delle autorità nazionali [8], la direttiva 87/21 mira a restituirle il suo carattere eccezionale.

La terza ipotesi, sulla quale verte la lite da cui è scaturito il presente procedimento, consente che, alla scadenza di un periodo di sei o dieci anni, secondo i casi, un'impresa utilizzi la procedura abbreviata al fine di ottenere l'autorizzazione al commercio di un medicinale generico essenzialmente simile a un medicinale per il quale l'autorizzazione al commercio sia stata già concessa all'impresa innovatrice che ne abbia curato lo sviluppo. Si tratta indubbiamente di una disposizione di grande rilevanza, in quanto traccia il percorso fondamentale per conseguire l'autorizzazione al commercio di medicinali generici, in base alla vantaggiosa procedura abbreviata.

8 — V. sentenza 5 ottobre 1995, causa C-440/93, Scotia Pharmaceuticals (Racc. pag. I-2851).

8. Al fine di tutelare la proprietà industriale e commerciale delle imprese innovatrici, l'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65 non consente di ricorrere alla procedura abbreviata e di utilizzare la documentazione fornita dall'impresa innovatrice per un periodo di sei o di dieci anni, a seconda di quanto disposto dai singoli Stati membri. Il Regno Unito ha imposto il termine di dieci anni dalla prima autorizzazione al commercio del medicinale originale in uno Stato membro della Comunità.

I fatti della controversia

9. Il presente procedimento è scaturito da tre cause connesse pendenti dinanzi alla High Court. Tali cause vertono su tre prodotti farmaceutici diversi, vale a dire il captopril, l'aciclovir e la ranitidina. In prosieguo farò riferimento a tali cause indicandole rispettivamente con «causa captopril», «causa aciclovir» e «causa ranitidina».

10. Nelle tre cause la convenuta è identica, vale a dire la Licensing Authority, che rappresenta l'ente istituito dal Medicines Act 1968 (legge sui medicinali del 1968), cui spetta decidere sulle autorizzazioni al commercio delle specialità farmaceutiche nel Regno Unito. Ad esclusione delle autorizzazioni al commercio concesse per tutto il territorio comunitario, che non costituiscono

oggetto del presente procedimento, la vendita di qualsiasi medicinale nel Regno Unito è subordinata alla previa concessione della rispettiva autorizzazione da parte della Licensing Authority. La Medicines Control Agency (in prosieguo: la «MCA») costituisce l'ente esecutivo incaricato del disbrigo delle domande di autorizzazione al commercio in nome della Licensing Authority.

11. Le ricorrenti nelle tre cause sono sia imprese farmaceutiche specializzate nella vendita di medicinali generici sia società farmaceutiche la cui attività consiste nella vendita di specialità farmaceutiche non generiche, tutelate da marchio commerciale, realizzate con considerevoli investimenti di ricerca e di sviluppo.

12. L'oggetto delle tre cause è analogo, in quanto la controversia si incentra sulla portata dell'autorizzazione al commercio richiesta da imprese di prodotti generici, mediante la procedura abbreviata di cui all'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a), della direttiva 65/65.

Esaminerò qui di seguito, più in dettaglio, l'oggetto delle singole tre cause, sulla base delle indicazioni fornite dalla High Court in allegato all'ordinanza di rinvio.

La causa captopril

13. Il captopril è un medicinale realizzato negli anni settanta dalla Bristol-Myers Squibb (in prosieguo: la «BMS»), importante produttore di specialità farmaceutiche specializzato nella ricerca. Si tratta di un composto del gruppo dei medicinali chiamati inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (inibitori ACE). Grazie a varie proprietà (principalmente di vasodilatazione), tali composti producono effetti benefici in particolare nella cura delle insufficienze del sistema cardiocircolatorio. Il captopril è stato il primo dei composti di tal genere ad essere presentato come medicinale e ad ottenere l'autorizzazione al commercio nella Comunità.

14. Il 27 marzo 1981, veniva concessa alla Squibb & Sons Limited (in prosieguo: la «Squibb»), consociata britannica della BMS, l'autorizzazione al commercio nel Regno Unito di una specialità farmaceutica recante il marchio «Capoten», il cui principio attivo era il captopril. Tale medicinale era inizialmente indicato per il trattamento dell'ipertensione grave nei casi in cui la terapia abituale, a base di diuretici, si rivelasse inefficace. Il prodotto era commercializzato sotto forma di compresse di 25 mg, 50 mg e 100 mg. Successivamente al 1981 la BMS proseguiva le ricerche su altre applicazioni del captopril, con riguardo a patologie distinte dall'ipertensione grave, nonché su altri dosaggi del medicinale. Alla luce dei risultati ottenuti, la MCA approvava una

serie di modifiche dell'autorizzazione al commercio del Capoten nel Regno Unito [9].

15. La Repubblica francese è stato il primo Stato membro che ha autorizzato, il 1° giugno 1993, l'utilizzazione del captopril per il trattamento successivo all'infarto del miocardio. Il Regno Unito è stato il primo Stato membro a concedere l'autorizzazione per la cura della nefropatia diabetica, in data 5 maggio 1994. La BMS aveva effettuato o finanziato una considerevole ricerca clinica su migliaia di pazienti al fine di dare fondamento scientifico alle singole utilizzazioni del farmaco nella terapia successiva all'infarto del miocardio e nella cura della nefropatia diabetica. In entrambi i casi i costi derivati dalla ricerca dei dati scientifici ai fini dell'ottenimento delle autorizzazioni risultavano superiori a varie decine di milioni di dollari americani. Tutte le ulteriori diverse utilizzazioni del farmaco precedentemente indicate sono state oggetto di autorizzazione in altri Stati membri nel corso di un periodo non inferiore a dieci anni. Oggetto della causa captopril sono unicamente le ultime due modifiche delle indicazioni terapeutiche del medicinale e la relativa base di dati.

16. Il 20 gennaio 1993 la Generics (UK) Limited [10] (in prosieguo: la «Generics») chiedeva l'autorizzazione al commercio per il captopril in compresse di 12,5 mg, 25 mg e 50 mg. Tale richiesta veniva presentata ai sensi dell'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65.

La MCA rispondeva alla Generics di non potersi pronunciare in merito alla richiesta senza prima aver analizzato la norma invocata ed aver individuato la sua corretta interpretazione. La Generics avviava allora azione giudiziaria che si concludeva con una transazione conclusa tra le parti il 18 luglio 1995, transazione che lasciava impregiudicato il diritto della Generics di adire ulteriormente le vie legali in futuro. La MCA si dichiarava disposta a concedere alla Generics l'autorizzazione al commercio per le compresse di captopril da 12,5 mg, 25 mg e 50 mg, con riguardo alle indicazioni terapeutiche già approvate nel territorio della Comunità da almeno dieci anni. Tuttavia, veniva negata l'autorizzazione per tutte le altre indicazioni terapeutiche del captopril che non fossero state approvate nel territorio della Comunità da almeno dieci anni, vale a dire la terapia successiva all'infarto del miocardio e la cura della nefropatia diabetica.

17. Il 29 settembre 1995 la Generics impugnava nuovamente dinanzi all'autorità giudiziaria la decisione della MCA nella parte in cui questa aveva negato l'autorizzazione al

9 — Tali modifiche erano le seguenti:
- Nuove indicazioni per il trattamento delle insufficienze cardiache congestive gravi resistenti alla terapia (6.10.81).
- Introduzione di una nuova compressa da 12,5 mg (12.1.83).
- Nuova indicazione aggiunta per la cura dell'ipertensione da lieve a moderata associata alla terapia a base di tiazide per i pazienti nei confronti dei quali la terapia unicamente a base di tiazide si fosse rivelata insufficiente (23.10.85).
- Indicazione modificata per consentire la cura di tutte le deficienze cardiache congestive (13.6.89).
- Indicazione modificata per consentire il primo trattamento dell'ipertensione da lieve a moderata (1.6.90).
- Nuova indicazione aggiunta relativa alla cura successiva all'infarto del miocardio (23.12.93).
- Nuova indicazione aggiunta relativa alla cura della nefropatia diabetica (5.5.94).

10 — Si tratta della consociata britannica del gruppo di società farmaceutiche Generics. Tale gruppo possiede società affiliate nella maggior parte degli Stati membri dell'Unione europea ed è controllato al 63,25% dalla Merck Generics BV, società holding di diritto olandese. La Generics svolge attività nel Regno Unito quale produttore e distributore di farmaci «generici», vale a dire di prodotti venduti con una denominazione chimica e non, come succede nel caso dei prodotti non generici, con un marchio commerciale.

commercio per le indicazioni terapeutiche che non erano state approvate sul territorio della Comunità nel corso dei dieci anni precedenti.

18. Il 23 ottobre 1995 la Generics riceveva da parte della MCA una lettera, datata 20 ottobre 1995, in cui veniva esposta l'interpretazione, data dalla MCA stessa, all'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65 [11].

19. La MCA informava successivamente la Generics che, conformemente all'allegato II del regolamento (CE) n. 541/95 [12], alcune indicazioni terapeutiche del captopril aggiunte nel corso dei dieci anni precedenti esigevano una nuova autorizzazione e che, conseguentemente, restavano protette. Ciò valeva per l'indicazione terapeutica supplementare della «nefropatia diabetica». Tuttavia, la MCA concedeva alla Generics di avvalersi del disposto dell'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a), sub ii), della direttiva 65/65 con riguardo all'indicazione terapeutica dell'«infarto del miocardio» (indicazione anch'essa aggiunta nel corso degli ultimi dieci anni), per la quale non occorreva nuova richiesta di autorizzazione ai sensi del menzionato allegato II del regolamento n. 541/95.

La causa aciclovir

20. La società The Wellcome Foundation Limited (in prosieguo: la «Wellcome») [13] è titolare delle principali autorizzazioni al commercio nel Regno Unito del medicinale antivirale «aciclovir», venduto anche con il marchio «Zovirax». Tali autorizzazioni sono state concesse alla Wellcome tra il 1981 ed il 1994.

21. Nel corso di tale periodo la Wellcome ha raccolto e trasmesso nuovi dati al fine di ottenere un'estensione delle indicazioni terapeutiche consentite per le varie forme e vie di somministrazione del prodotto. Le spese sostenute dalla Wellcome nella ricerca e nello sviluppo dell'aciclovir sono ammontate a vari milioni di UKL all'anno; da 4 milioni di

11 — Il testo della lettera è il seguente:
«Come è noto, l'interpretazione dell'art. 4, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65/CEE ha suscitato un ampio dibattito in merito all'esclusività dei dati forniti in merito ai risultati dei test farmacologici, tossicologici e clinici, compiuti dal produttore originario del farmaco.
A seguito di approfondito esame la MCA è giunta alla conclusione che l'allegato II del regolamento (CE) della Commissione n. 541/95, relativo all'esame delle modifiche dei termini delle autorizzazioni al commercio, consente di stabilire chiaramente quali siano le circostanze in presenza delle quali i dati trasmessi ai fini della modifica di autorizzazioni esistenti possano godere di esclusività.
È stato ritenuto che, quando il primo titolare abbia aggiunto una nuova indicazione terapeutica (nel corso degli ultimi dieci anni) in ordine alla quale debba essere richiesta una nuova autorizzazione, ai sensi dell'allegato II del regolamento (CE) della Commissione n. 541/95 e tale modifica sia stata oggetto di nuova autorizzazione al commercio, ovvero sia stata inclusa nell'autorizzazione al commercio originaria, dovrà essere concessa ai nuovi dati forniti a sostegno della modifica, la tutela per il periodo di dieci anni. Ne consegue che i richiedenti possono fare riferimento ai dati originari richiamandosi all'art. 4, punto 8, lett. a), sub iii), per quanto riguarda le modifiche che non rispondano ai criteri fissati nell'allegato II del regolamento (CE) n. 541/95 (...)».

12 — Regolamento (CE) della Commissione 10 marzo 1995, n. 541, concernente lo studio della modifica dei termini di autorizzazione all'immissione sul mercato rilasciata da un'autorità competente di uno Stato membro (GU L 55, pag. 7).

13 — La Wellcome è un'importante società di ricerca farmaceutica britannica. Attualmente appartiene al gruppo Glaxo Wellcome plc, sorto nel 1995 quando la Glaxo plc (già Glaxo Holdings plc) ha acquisito la Wellcome plc. Il gruppo Glaxo Wellcome plc è il principale gruppo farmaceutico del mondo, possiede la maggiore quota del mercato mondiale dei farmaci venduti obbligatoriamente su prescrizione medica e presenta uno dei più ampi, se non il più ampio programma di ricerca e di sviluppo di farmaci.

UKL nel 1982/1983 sino a 8 milioni di UKL nel 1991/1992. In tale periodo, la Wellcome ha esteso in modo considerevole le indicazioni terapeutiche e le dòsi dell'aciclovir [14].

14 — L'estensione delle indicazioni terapeutiche e dei dosaggi autorizzati nel corso di tali anni può essere riassunta in due tavole sinottiche, l'una riguardante le compresse e l'altra le iniezioni intravenose di aciclovir:

Autorizzazioni relative alle comprese di aciclovir				
Data dell'autorizzazione o della relativa modifica nel Regno Unito	Data della prima auto-rizzazione o modifica comunitaria	Paese della prima autorizzazione o modifica comunitaria	Prodotto	Indicazioni terapeutiche nel Regno Unito / Variazione (+)
27.1.1983	27.1.1983	Regno Unito	Zovirax compresse 200 mg	Trattamento delle infezioni della pelle e delle mucose dovute a *Herpes simplex*, ivi comprese le forme primarie e ricorrenti di herpes genitale.
19.3.1984	19.3.1984	Regno Unito	Zovirax compresse 200 mg	+ Profilassi delle infezioni dovute all'*Herpes simplex* nei pazienti immunodepressi.
8.10.1986	26.6.1986	Irlanda	Zovirax compresse 200 mg	+ Trattamento delle infezioni dovute ad *Herpes zoster* (herpes). + Soppressione (prevenzione di recidive) in infezioni ricorrenti di *Herpes simplex*, in pazienti immunocompetenti.
12.11.1986	26.9.1986	Irlanda	Zovirax compresse 400 mg	1. Trattamento di infezioni virali della pelle e delle mucose dovute ad *Herpes simplex*, ivi incluse le forme primarie e ricorrenti di herpes genitale. 2. Soppressione (prevenzione di recidive) delle infezioni ricorrenti di *Herpes simplex*, in pazienti immunocompetenti. 3. Profilassi dell' *Herpes simplex* in pazienti con deficienze immunologiche. 4. Trattamento delle infezioni dovute a *Herpes zoster* (herpes).
13.9.1988	11.7.1988	Paesi Bassi	Zovirax compresse 800 mg	Trattamento delle infezioni dovute a *Herpes zoster* (herpes).
19.7.1993	6.11.1991	Spagna	Zovirax compresse 200 mg Zovirax compresse 400 mg	+ Trattamento delle infezioni da *varicella*.
26.7.1994	6.11.1991	Spagna	Zovirax compresse 800 mg	+ Trattamento delle infezioni da *varicella*.
Autorizzazioni relative all'aciclovir somministrato per via intravenosa				
6.4.1982	6.4.1982	Regno Unito	Zovirax I. V. 250 mg	Trattamento mediante sommi-nistrazione intravenosa delle infezioni dovute ad *Herpes simplex* in pazienti immunodepressi.
9.11.1983	9.11.1983	Regno Unito	Zovirax I. V. 250 mg	+ Profilassi delle infezioni dovute ad *Herpes simplex* in pazienti gravemente immunodepressi. + Trattamento delle forme primarie dell'herpes genitale, delle infezioni ricorrenti di *Varicela zoster* (herpes) nei pazienti con immunità normale; forme primarie e ricorrenti di *Varicela zoster* in pazienti immunodepressi.
9.4.1986	9.4.1986	Regno Unito	Zovirax I. V. 250 mg	+ Trattamento dell'encefalite herpetica *Herpes encephalitis*.
24.11.1989	24.11.1989	Regno Unito	Zovirax I. V. 250 mg Zovirax I. V. 500 mg	+ Confezione da 500 mg.
4.8.1992	16.10.1987	Francia	Zovirax I. V. 250 mg Zovirax I. V. 500 mg	+ Trattamento delle infezioni dovute ad *Herpes simplex* in neonati e sino all'età di tre mesi.

22. Il numero di prove e di esperimenti necessari per nuove indicazioni terapeutiche, forme o vie di somministrazione non è necessariamente proporzionale alla rilevanza apparente della modifica intervenuta. Ad esempio, per estendere le indicazioni terapeutiche delle compresse di aciclovir di 200 mg e 400 mg (e successivamente anche di 800 mg) al trattamento delle infezioni da varicella furono raccolti dati che riassumevano i risultati di cinque esperimenti clinici condotti su 1 241 pazienti con un costo diretto di 240 000 UKL. L'importo totale dei costi di ricerca e sviluppo diretti all'ottenimento dell'autorizzazione per tale nuova indicazione terapeutica è stato stimato dalla Wellcome in più di 6 milioni di UKL.

23. La Wellcome è giunta a conoscenza della concessione da parte della MCA di cinque autorizzazioni al commercio alla società A/S Gea Farmaceutisk Fabrik (in prosieguo: la «Gea») per varie indicazioni terapeutiche e forme di somministrazione dell'aciclovir in compresse e per iniezione intravenosa. Tali autorizzazioni erano state pubblicate su *The London Gazette* del 31 maggio 1996 e recavano la data del 29 febbraio 1996. Tali autorizzazioni riguardavano le compresse da 200 mg, 400 mg e 800 mg nonché le iniezioni intravenose di 200 mg e 500 mg, ove ognuna di tali autorizzazioni faceva riferimento alle principali indicazioni terapeutiche per le quali la Wellcome aveva ottenuto, a tale data, l'autorizzazione nel Regno Unito.

24. Il 26 luglio 1996 la Wellcome impugnava la decisione della MCA di concedere al secondo richiedente l'autorizzazione al commercio, ai sensi dell'art. 4, secondo comma, punto 8, della direttiva 65/65, senza il previo consenso della Wellcome con riguardo alle indicazioni terapeutiche, vie e forme di somministrazione dell'aciclovir in compresse e per iniezione intravenosa che fossero state approvate dalla Comunità sulla base di precedenti autorizzazioni, concesse da meno di dieci anni sulla base dei dati trasmessi dalla Wellcome.

La causa ranitidina

25. La MCA concedeva tra il 1981 e il 1995 alla Glaxo Operations UK Limited, alla Glaxo Wellcome UK Limited (già Glaxo Pharmaceuticals UK Limited), alla Glaxo Research and Development Limited (già Glaxo Group Research Limited) e alla Glaxo Group Limited (in prosieguo: la «Glaxo»), tutte società del gruppo Glaxo Wellcome plc, una serie di autorizzazioni al commercio per il medicinale antiulceroso ranitidina, venduto anche con il marchio «Zantac».

26. Nel corso di tale periodo, la Glaxo raccoglieva nuovi dati al fine di ampliare le indi-

cazioni terapeutiche cliniche iniziali nonché la posologia raccomandata [15]. Le spese di ricerca e svilupp sostenute dalla Glaxo con riguardo alla ranitidina sono ammontate a vari milioni di UKL all'anno. Ad esempio, per estendere le indicazioni terapeutiche delle compresse di ranitidina al trattamento delle ulcere duodenali, sono stati raccolti i risultati di test clinici condotti su oltre 2 200 pazienti, con un costo diretto stimato di 1 326 000 UKL.

27. Il 31 luglio 1992 la Generics chiedeva l'autorizzazione al commercio per le compresse di ranitidina da 150 mg e 300 mg sulla base dell'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65. La MCA rispondeva alla Generics di non potersi pronunciare sulla domanda senza prima aver esaminato la disposizione invocata e deciso quale fosse la sua corretta interpretazione.

28. Avverso tale decisione la Generics ricorreva in giudizio, con la stessa azione proposta con riguardo al captopril, azione che si concludeva con una transazione con la MCA analoga a quella raggiunta in ordine al captopril.

Con lettera del 7 aprile 1995 la convenuta elencava le indicazioni terapeutiche della ranitidina, in ordine alle quali intendeva concedere alla Generics l'autorizzazione al commercio, nei termini seguenti:

«Trattamento dell'ulcera duodenale, dell'ulcera gastrica benigna, dell'ulcera postopera-

15 — Le principali autorizzazioni al commercio della ranitidina nel Regno Unito precedentemente concesse alla Glaxo sono le seguenti:

Data dell'autorizzazione o della modifica nel Regno Unito delle compresse di Zantac	Data della prima autorizzazione o modifica comunitaria	Paese della prima autorizzazione o modifica comunitaria	Contenuto generale dell'autorizzazione o della modifica nel Regno Unito.
10.6.1987	10.6.1987	Regno Unito	Trattamento della dispepsia cronica episodica.
30.10.1987	30.10.1987	Regno Unito	300 mg al giorno nel trattamento delle esofagiti da riflusso.
23.5.1989	23.5.1989	Regno Unito	Trattamento delle ulcere duodenale e delle ulcere gastriche benigne associato a farmaci antiinfiammatori non steroidi.
12.2.1990	28.7.1989	Italia	300 mg/2 giorni per ulcere duodenali.
12.2.1990	12.2.1990	Regno Unito	300 mg/4 giorni per il trattamento di esofagiti gravi.
19.7.1991	8.5.1991	Danimarca	Prevenzione delle ulcere duodenali associata a farmaci antiinfiammatori non steroidi.
5.3.1992	5.3.1992	Regno Unito	150 mg/4 giorni per esofagiti moderate/gravi.
5.3.1992	5.3.1992	Regno Unito	Aumento della dose pediatrica per ulcere peptiche.
8.9.1993	12.11.1992	Italia	Controllo a lungo termine dell'esofagite curata.
25.10.1994	25.10.1994	Regno Unito	Trattamento delle ulcere duodenali accompagnate da *Heliobacter pylori*.
6.11.1995	10.2.1994	Spagna	Trattamento sintomatico di disturbi da riflusso gastroesofagico (GORD).

toria, dell'esofagite da riflusso, della sindrome di Zollinger-Ellison nonché dei seguenti quadri in cui risulta opportuna una riduzione della secrezione gastrica e della produzione di acidi: profilassi dell'emorragia intestinale per ulcera da tensione in pazienti gravi; profilassi dell'emorragia ricorrente in pazienti con ulcera peptica emorragica nonché prima dell'applicazione di anestesia generale in pazienti che possano presentare rischi di aspirazione di acidi (sindrome di Mendelson), in particolare ostetrici durante il parto».

Tali indicazioni terapeutiche corrispondevano a quelle contenute nella nota informativa di accompagnamento della ranitidina nel Regno Unito dagli anni 1984/1985 sino agli anni 1988/1989.

29. Il 29 settembre 1995 la Generics avviava una seconda azione (la stessa di quella relativa al captopril) avverso la decisione della MCA nella parte in cui le veniva negata l'autorizzazione al commercio per le indicazioni terapeutiche che non fossero state approvate dalla Comunità nel corso dei dieci anni precedenti.

La MCA confermava alla Generics che la posizione espressa nella propria lettera del 20 ottobre 1995 doveva essere interpretata nel senso che tutte le indicazioni terapeutiche della ranitidina della Generics potevano essere esaminate sulla base dell'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65. Conseguentemente, la Generics modificava l'atto introduttivo dell'azione, eliminando tutti i riferimenti alla ranitidina.

30. Il 16 agosto 1996 la Glaxo impugnava la decisione della MCA con cui quest'ultima, senza il previo consenso della Glaxo stessa, aveva concesso a determinati secondi richiedenti, ai sensi dell'art. 4, secondo comma, punto 8, della direttiva 65/65, l'autorizzazione al commercio, con riguardo alle indicazioni ed alle posologie raccomandate, per le compresse di ranitidina già approvate nella Comunità in base ad autorizzazioni precedenti, concesse da meno di dieci anni sulla base dei dati raccolti dalla Glaxo.

31. Al fine di poter risolvere i tre procedimenti vertenti sul captopril, sull'aciclovir e sulla ranitidina, la High Court riteneva necessario sottoporre alla Corte di giustizia le seguenti cinque questioni pregiudiziali:

«1) a) Cosa si intende per "essenzialmente analoga" ai sensi dell'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva del Consiglio 65/65/CEE (come modificata). In particolare, qualora si voglia a tal fine determinare se una specialità medici-

nale (specialità B) sia essenzialmente simile ad un prodotto autorizzato nella Comunità da almeno 6/10 anni secondo le disposizioni comunitarie in vigore (specialità A), quali siano le caratteristiche fisiche o di altro tipo della specialità medicinale in questione a tal fine determinanti.

b) Se le autorità competenti di uno Stato membro dispongono di un margine di discrezionalità nella determinazione dei criteri sulla base dei quali decidere se la specialità B sia essenzialmente simile alla specialità A, e, in caso affermativo, quale ne sia l'ampiezza.

2) Se la specialità B può essere autorizzata conformemente all'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a), sub iii) della direttiva 65/65/CEE (come modificata):

a) per tutte le indicazioni per le quali la specialità A è autorizzata nello Stato membro considerato alla data della presentazione della domanda relativa alla specialità B; o

b) soltanto per le indicazioni per le quali la specialità A è autorizzata nell'Unione europea secondo le disposizioni comunitarie in vigore da almeno 6/10 anni; o

c) soltanto:

1. per le indicazioni per le quali la specialità A è autorizzata nell'Unione europea secondo le disposizioni comunitarie in vigore da almeno 6/10 anni; e

2. per le indicazioni per le quali le specialità A è autorizzata da meno tempo, e per le quali una domanda di concessione di una nuova autorizzazione all'immissione in commercio non era necessaria ai sensi dell'allegato II al regolamento n. 541/95 o (eventualmente) non sarebbe stata necessaria se il detto regolamento fosse stato in vigore al momento in cui l'indicazione considerata è stato aggiunta apportando una modifica ad una autorizzazione esistente; o

d) per diverse categorie di indicazioni, specificando quali.

3) Se la specialità B può essere autorizzata conformemente all'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a), sub iii) della direttiva 65/65/CEE (come modificata):

a) per tutte le forme di dosaggi e/o dosi e/o posologie per i quali la specialità A è autorizzata nello Stato membro

considerato alla data della presentazione della domanda per la specialità B; o

b) soltanto per le forme di dosaggi e/o dosi e/o posologie per i quali la specialità A è autorizzata nell'Unione europea secondo le disposizioni comunitarie in vigore da almeno 6/10 anni; o

c) soltanto:

1. per le forme di dosaggi e/o dosi e/o posologie per le quali la specialità A è autorizzata nell'Unione europea secondo le disposizioni comunitarie in vigore da almeno 6/10 anni; e

2. per le forme di dosaggi e/o dosi e/o posologie per le quali la specialità A è autorizzata da meno tempo, e per le quali una domanda di concessione di una nuova autorizzazione all'immissione in commercio non era necessaria ai sensi dell'allegato II del regolamento n. 541/95 o (eventualmente) non sarebbe stata necessaria se il detto regolamento fosse stato in vigore all'epoca in cui la forma di dosaggio e/o dose e/o posologia considerati sono stati aggiunti apportando una modifica ad una autorizzazione esistente; o

d) per altre categorie di forme di dosaggi e/o dosi e/o posologie, specificando quali.

4) Se per la soluzione delle questioni 2 e/o 3 faccia qualche differenza il fatto che le domande di autorizzazione all'immissione in commercio originarie o semplificate siano state presentate prima del 16 marzo 1995, data di entrata in vigore del regolamento della Commissione n. 541/95.

5) Alla luce delle soluzioni delle precedenti questioni 1-4, se l'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a), sub iii) è invalido in quanto contrario ai principi della protezione dell'innovazione e/o di non discriminazione e/o di proporzionalità e/o di rispetto della proprietà».

Sulla prima questione

32. Con la prima questione pregiudiziale la High Court chiede che la Corte stabilisca i criteri determinanti per poter decidere quando due medicinali siano essenzialmente analoghi, ai fini dell'applicazione dell'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65, e che chiarisca inoltre se le autorità nazionali competenti in materia di concessione di autorizzazioni al commercio dispongano di un potere discrezionale nel compimento di tale valutazione.

33. La Glaxo e la Wellcome sostengono che un medicinale sia essenzialmente analogo ad un altro autorizzato nella Comunità da almeno dieci anni solamente quando tutte le caratteristiche dei due prodotti, ivi comprese le rispettive indicazioni terapeutiche e le rispettive posologie, siano identiche, ovvero talmente simili da consentire che i risultati dei test farmacologici, tossicologici e clinici possano applicarsi indistintamente all'uno ed all'altro. La Squibb ritiene che due medicinali siano essenzialmente analoghi quando presentino caratteristiche tali, ai sensi dell'art. 4 bis della direttiva 65/65, che permettano all'autorità nazionale competente di concedere l'autorizzazione al commercio per il medicinale generico mediante estrapolazione dei dati forniti ai fini dell'autorizzazione del medicinale originale.

34. La Generics, la Commissione e i governi francese, danese e del Regno Unito affermano che due medicinali sono essenzialmente analoghi quando presentino la stessa composizione qualitativa e quantitativa di principi attivi, quando la rispettiva forma farmaceutica sia identica e quando risulti eventualmente dimostrata la loro bioequivalenza alla luce di idonei studi di biodisponibilità.

35. Quest'ultima interpretazione del termine «essenzialmente simili» è quella che considero valida sulla base dei motivi che esporrò in prosieguo.

36. La direttiva 65/65 non definisce la nozione di medicinali essenzialmente simili. Tuttavia, risulta utile ai fini dell'interpretazione di tale nozione il verbale della riunione del Consiglio del dicembre 1986 nel corso della quale venne emanata la direttiva 87/21 contenente la seguente definizione del termine «essenzialmente simili»:

«la stessa composizione qualitativa e quantitativa in termini di principi attivi, la stessa forma farmaceutica e, eventualmente, la bioequivalenza con riguardo al primo prodotto, accertata sulla base di idonei studi di biodisponibilità».

37. Ritengo che il detto verbale del Consiglio contenga un adeguato elenco dei criteri utilizzabili per stabilire se due medicinali siano essenzialmente simili. Tali criteri sono i seguenti:

— La composizione qualitativa e quantitativa in termini di principi attivi. Tale composizione appare chiaramente descritta nell'allegato della direttiva 75/318, nel testo modificato dalla direttiva 91/507/CEE [16]. Il fatto che due medicinali siano essenzialmente simili dipende unicamente dai rispettivi principi attivi mentre non rilevano i componenti dell'eccipiente né i componenti del rivestimento esterno dei medicinali.

— La forma farmaceutica, definita nell'elenco dei termini standard elaborati dal Consiglio d'Europa sotto gli auspici della Farmacopea europea nei termini seguenti: «The *farmaceutical form* is the combination of the form in which a pharmaceutical product is presented by the manufacturer (*form of presentation*) and the form in which it is administered including the physical form (*form of administration*)» [17]. Un medicinale è essenzialmente simile ad un altro se possiede la stessa forma di presentazione (capsula, gocce orali in soluzione, iniezioni, ecc.) nonché la stessa forma di somministrazione (via orale, via rettale, via nasale, via cutanea, ecc.).

— La bioequivalenza tra due medicinali, dimostrata, eventualmente, mediante idonei studi di biodisponibilità [18]. La sezione E della parte quarta dell'allegato della direttiva 75/318, modificata dalla direttiva 91/507, afferma che la biodisponibilità dovrà essere oggetto di valutazione quando risulti necessario al fine di accertare la bioequivalenza dei medicinali di cui agli incisi sub i), ii) e iii), dell'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a), della direttiva 65/65. La prova della bioequivalenza costituisce generalmente il modo migliore per accertare l'equivalenza terapeutica tra due medicinali che presentino gli stessi principi attivi e la stessa forma farmaceutica, poiché gli eccipienti e il metodo di elaborazione possono incidere sugli effetti terapeutici.

38. Questi tre criteri sono quelli che devono essere utilizzati per verificare se un medicinale sia essenzialmente simile ad un altro autorizzato nella Comunità e se, conseguen-

16 — Direttiva della Commissione 19 luglio 1991, 91/507/CEE, che modifica l'allegato della direttiva 75/318 (GU L 270, pag. 32).

17 — *Standard Terms, PharmaEuropa*, edizione speciale, ottobre 1996.

18 — La nota esplicativa destinata a coloro che richiedono autorizzazioni al commercio di medicinali per uso umano negli Stati membri della Comunità europea, contenuta nel volume II delle *Norme relative ai medicinali per uso umano negli Stati membri della Comunità europea*, versione 1996, pagg. 505 e 506, contiene le seguenti definizioni di biodisponibilità e di bioequivalenza. Per biodisponibilità s'intende «la rapidité et le degré d'absorption d'un principe actif ou d'une fraction thérapeutique à partir d'une forme pharmaceutique et de mobilisation sur le site d'action. Dans la plupart des cas, les substances sont destinées à produire un effet thérapeutique général et il est alors possible de donner une définition plus concrète, compte tenu du fait qu'il y a des échanges entre la substance présente dans la circulation générale et la substance sur le site d'action: par biodisponibilité, on entend la rapidité et le degré de diffusion dans la circulation générale d'une substance ou de sa fraction thérapeutique à partir d'une forme pharmaceutique». Per quanto attiene alla bioequivalenza, nel detto documento si fa presente che «deux médicaments sont bioéquivalents s'il s'agit de produits pharmaceutiques équivalents ou de substitution et si leur (rapidité et degré de) biodisponibilité après administration, dans la même dose molaire, sont similaires à un point tel que leurs effets sont essentiellement les mêmes, tant en ce qui concerne l'efficacité que l'innocuité».

temente, possa essere ottenuta la relativa autorizzazione al commercio sulla base della procedura abbreviata. La coincidenza delle indicazioni terapeutiche, delle vie di somministrazione e delle posologie tra due medicinali non costituisce un elemento rilevante per accertare se essi siano essenzialmente simili, atteso che tale coincidenza renderebbe tali medicinali identici e impedirebbe di avvalersi della procedura abbreviata al fine di ottenere l'autorizzazione al commercio di medicinali generici, ogniqualvolta che le indicazioni terapeutiche, le vie di somministrazione, i dosaggi e la posologia del medicinale innovatore vengano modificate, ancorché in misura irrilevante.

39. L'utilizzazione delle indicazioni terapeutiche e della posologia quali criteri per accertare che due medicinali siano essenzialmente simili non trova fondamento né nell'art. 1 né nell'art. 4 bis della direttiva 65/65.

Il n. 2 dell'art. 1 definisce il termine medicinale come segue:

«Ogni sostanza o composizione presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane o animali.

Ogni sostanza o composizione da somministrare all'uomo o all'animale allo scopo di stabilire una diagnosi medica o di ripristinare, correggere o modificare funzioni organiche dell'uomo o dell'animale è altresì considerata medicinale».

La giurisprudenza della Corte ha sottolineato che il criterio della presentazione, di cui al primo comma della detta disposizione, è diretto ad abbracciare non solo i medicinali che possiedano un effetto terapeutico o medico, bensì anche i prodotti che non siano sufficientemente efficaci o che non producano quell'effetto che la loro presentazione consentirebbe di attendersi [19]. Conseguentemente non può ritenersi che il termine «presentata» ricomprenda le indicazioni terapeutiche come elemento costitutivo della nozione di medicinale.

L'art. 4 bis della direttiva 65/65, introdotto dalla direttiva 83/570/CEE [20], riassume le caratteristiche dei medicinali, indicando, tra altri elementi informativi, le indicazioni terapeutiche, le vie di somministrazione e la posologia. L'inclusione di tali dati nell'elenco delle caratteristiche del medicinale non significa che tali dati costituiscano elementi determinanti ai fini dell'accertamento se due medicinali siano essenzialmente simili, atteso

19 — V. sentenze 16 aprile 1991, causa C-112/89, Upjohn (Racc. pag. I-1703, punto 16), e 30 novembre 1983, causa 227/82, Van Bennekom (Racc. pag. 3883, punto 17).

20 — Direttiva del Consiglio 26 ottobre 1983, 83/570/CEE, che modifica le direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE, per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative relative alle specialità medicinali (GU L 332, pag. 1).

che tale elenco riassuntivo è diretto a fornire alle autorità competenti degli Stati membri informazioni utili sul medicinale una volta che questo sia stato definito. In nessun caso tale elenco riassuntivo fa parte della definizione di medicinale.

40. Alla luce delle considerazioni che precedono, ritengo che due medicinali siano essenzialmente simili quando presentino la stessa composizione qualitativa e quantitativa in principi attivi, quando la forma farmaceutica sia identica e risulti dimostrata, all'occorrenza, la bioequivalenza sulla base di appropriati studi di biodisponibilità.

L'utilizzazione di tali tre criteri oggettivi per accertare se due medicinali siano essenzialmente simili ai fini dell'applicazione dell'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65, consente un'applicazione uniforme della procedura abbreviata in tutta la Comunità per l'ottenimento delle autorizzazioni al commercio di medicinali generici.

Tali criteri limitano, inoltre, il potere discrezionale delle autorità competenti degli Stati membri che, quando si tratti di accertare se due medicinali siano essenzialmente simili ai fini della concessione dell'autorizzazione del medicinale generico, devono attenersi alla documentazione a suo tempo fornita per ottenere l'autorizzazione al commercio del medicinale originale. In tal senso, emerge chiaramente dalla giurisprudenza della Corte [21] che le autorità nazionali non dispongono di un potere discrezionale ai fini dell'applicazione delle deroghe di cui all'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a), della direttiva 65/65, che consentono di ottenere le autorizzazioni mediante la procedura abbreviata.

L'attribuzione di un potere discrezionale alle autorità competenti degli Stati membri per accertare se due medicinali siano o no essenzialmente simili renderebbe, inoltre, più difficile l'applicazione della procedura di mutuo riconoscimento delle autorizzazioni al commercio concesse dagli Stati membri, procedura introdotta dalla direttiva 93/39.

Sulla seconda, terza e quarta questione

41. Con la seconda, terza e quarta questione, la High Court chiede che la Corte stabilisca quale debba essere la portata di un'autorizzazione al commercio di un medicinale generico essenzialmente simile ad un medicinale

21 — Sentenze Scotia Pharmaceuticals (citata alla nota 8), punto 24, e 12 novembre 1996, causa C-201/94, Smith & Nephew e Primecrown (Racc. pag. I-5819, punto 30).

originale già autorizzato nella Comunità o in uno Stato membro da almeno dieci anni.

Con le questioni pregiudiziali sottoposte alla Corte, la High Court riprende, parzialmente, le tesi sostenute dalle imprese farmaceutiche innovatrici, dai produttori di medicinali generici e dalla MCA.

Le imprese specializzate nella produzione di medicinali innovatori ritengono che l'autorizzazione al commercio di un medicinale generico essenzialmente simile ad un medicinale originale autorizzato nella Comunità o in uno Stato membro debba riguardare soltanto le indicazioni terapeutiche, vie di somministrazione e posologie che siano state autorizzate quanto meno da dieci anni. A loro giudizio, il periodo di tutela di dieci anni deve essere parimenti applicato a tutte le nuove indicazioni terapeutiche del medicinale originale, introdotte successivamente all'ottenimento dell'autorizzazione al commercio per questo prodotto e che non abbiano esaurito il detto periodo di tutela.

Le imprese produttrici di medicinali generici ritengono che l'autorizzazione al commercio di tali medicinali ricomprenda tutte le indicazioni terapeutiche, le vie di somministrazione e le posologie autorizzate per il medicinale originale essenzialmente simile sino al momento stesso di presentazione della domanda di autorizzazione al commercio del medicinale generico. A loro parere, il termine di dieci anni non deve tutelare ognuna delle successive modifiche autorizzate per il medicinale originale.

La MCA sostiene una posizione intermedia e ritiene che l'autorizzazione al commercio del medicinale generico si estenda a tutte le indicazioni terapeutiche autorizzate per il medicinale originale essenzialmente simile, tanto quelle iniziali quanto quelle successivamente introdotte e che non abbiano esaurito il termine di dieci anni, salvo che queste ultime modifiche costituiscano un'innovazione di grande rilevanza terapeutica. A loro parere, un'innovazione presenta tale rilevanza quando richiede una nuova domanda di autorizzazione al commercio ai sensi dell'allegato II del regolamento n. 541/95.

42. La direttiva 65/65, modificata dalla direttiva 87/21, non contiene una risposta diretta ed evidente alle questioni sottoposte dalla High Court, il che ha dato luogo alle diverse interpretazioni menzionate in precedenza. L'interpretazione che verrà data al disposto dell'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65 produrrà, tuttavia, importantissime ripercussioni economiche nella commercializzazione dei medicinali nella Comunità e nello sviluppo dell'industria farmaceutica complessivamente intesa.

43. Entrambe le circostanze richiedono, a mio parere, un'analisi dettagliata dei differenti scopi perseguiti dalla direttiva 65/65, nel testo modificato dalla direttiva 87/21 [22], che consenta poi di giungere all'interpretazione del disposto dell'art. 4, secondo comma, punto 8, che rifletta al meglio un adeguato equilibrio tra i detti obiettivi.

Gli obiettivi del disposto dell'art. 4, secondo comma, punto 8, della direttiva 65/65

44. L'inciso iii) della lett. a) di tale disposizione, introdotto nella direttiva 65/65 per effetto della direttiva 87/21, ha istituito una terza via ai fini dell'ottenimento dell'autorizzazione al commercio di medicinali generici mediante una procedura abbreviata che esime il secondo richiedente dal sostenere le spese di ricerca inerenti alla presentazione dei risultati delle prove farmacologiche, tossicologiche e cliniche, atteso che tali prove sono state già precedentemente fornite ai fini dell'autorizzazione al commercio di un medicinale originale essenzialmente simile. Tale via è divenuta la più utilizzata ai fini dell'ottenimento dell'autorizzazione al commercio di medicinali generici, considerato che le altre due alternative (consenso dell'impresa titolare dell'autorizzazione al commercio del medicinale originale e riferimento alla letteratura scientifica) presentano maggiori difficoltà.

45. Nell'applicazione del disposto dell'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65 si deve tener conto, essenzialmente, dei seguenti interessi fondamentali:

a) La protezione della salute

46. La finalità essenziale perseguita dalla direttiva 65/65 e da tutte le norme successive di modifica e di sviluppo consiste nella tutela della sanità pubblica [23]. Tale obiettivo viene conseguito principalmente mediante il meccanismo di controllo delle autorizzazioni che le autorità nazionali competenti devono rilasciare prima dell'immissione in commercio di qualsiasi medicinale. In tal senso, il primo 'considerando' della direttiva 87/21 così recita:

«(...) l'articolo 4, secondo comma, punto 8, della direttiva 65/65/CEE (...), modificata da ultimo dalla direttiva 83/570/CEE (...), prevede che, in una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio, l'innocuità e l'efficacia di una specialità medicinale pos-

22 — V. le conclusioni dell'avvocato generale Léger relative alla causa Scotia Pharmaceuticals, citata, paragrafo 9 e seguenti.

23 — Primo 'considerando' della direttiva 65/65.

sono essere dimostrate con mezzi di prova diversi, secondo la situazione obiettiva nella quale si trova il medicinale in questione».

47. La giurisprudenza della Corte [24] ha sottolineato che la procedura abbreviata di autorizzazione al commercio, di cui al punto 8, secondo comma, dell'art. 4, della direttiva 65/65, non incide sull'obiettivo di tutela della salute, in quanto si limita a ridurre il periodo di preparazione della domanda di autorizzazione, senza minimamente attenuare le norme di sicurezza e di efficacia cui i medicinali devono rispondere.

48. L'esigenza di tutela della salute spiega, inoltre, l'ultimo capoverso dell'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65, che obbliga l'impresa produttrice del medicinale generico a fornire i risultati delle prove farmacologiche, tossicologiche e cliniche, quando venga richiesta l'autorizzazione al commercio per indicazioni terapeutiche, vie di somministrazione o posologie distinte rispetto a quelle autorizzate per il medicinale originale essenzialmente simile, immesso in commercio nella Comunità da più di sei o dieci anni.

24 — Sentenza Scotia Pharmaceuticals, citata supra, punto 17.

49. Desidero, infine, richiamare l'attenzione sul fatto che la tutela della salute è compatibile con una portata dell'autorizzazione al commercio di medicinali generici che includa tutte le indicazioni terapeutiche, le vie di somministrazione e le posologie autorizzate per il medicinale originale sino al momento della concessione di tale autorizzazione.

b) La tutela della ricerca e dell'innovazione nel settore farmaceutico

50. L'importanza della sperimentazione come criterio determinante dello sviluppo di innovazioni farmaceutiche [25] fu posta in rilievo già da molti ricercatori rinascimentali che sottolinearono il ruolo svolto dal tempo nella scoperta non solo di nuovi rimedi, bensì anche di proprietà terapeutiche diverse da quelle già conosciute. L'idea del progresso è inseparabile dall'avanzata della scienza nel settore della salute.

25 — Monardes, N., *La Historia medicinal de las cosas que se traen, de nuestras Indias Occidentales (1565, 1574)*, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 1989, sottolinea, nell'introduzione della detta opera, «l'esistenza, in varie parti del mondo, di molte cose non conosciute dagli antichi e giunte a nostra conoscenza solo recentemente. È il tempo, che tutto scopre, che ce le ha insegnate» (pagg. 92 e 93). Nel capitolo dedicato al «sangue di drago» (resina medica della dracena), utilizzata per combattere le malattie intestinali e rafforzare le gengive, l'autore si richiama ai «mille spropositi» affermati dagli «antichi, greci, latini o arabi», sconfessati poiché «il tempo, che tutto scopre, ce li ha rivelati e insegnati» (pagg. 218 e 219).

Le imprese farmaceutiche innovatrici operano investimenti considerevoli nella ricerca e nello sviluppo di nuovi farmaci. L'innovazione è indispensabile in tale settore al fine di garantire la solidità dell'industria farmaceutica comunitaria. Per tale motivo, il secondo 'considerando' della direttiva 65/65 stabilisce che l'armonizzazione comunitaria non deve essere di ostacolo allo sviluppo dell'industria farmaceutica. Parimenti, la direttiva 87/21 afferma, nel secondo 'considerando', che è necessario precisare i casi in cui è esperibile la procedura abbreviata «(...) senza peraltro svantaggiare le ditte innovatrici».

51. Nei lavori preparatori effettuati dalla Commissione ai fini dell'emanazione della direttiva 87/21 [26] si afferma chiaramente che uno degli obiettivi perseguiti consiste nella tutela della ricerca e dell'innovazione nel settore farmaceutico. La Commissione rammentava i costi sopportati dalle imprese innovatrici al fine di ottenere l'autorizzazione al commercio iniziale di un medicinale e affermava che talune autorità nazionali consentivano, con troppa facilità, l'utilizzazione della procedura abbreviata, permettendo alle imprese produttrici di medicinali generici di riferirsi alla letteratura scientifica. Tale prassi pregiudicava, secondo la Commissione, le imprese innovatrici titolari dell'autorizzazione al commercio del medicinale originale.

52. Il periodo di tutela, di durata pari a sei o dieci anni, dell'autorizzazione al commercio dei medicinali originali è proprio diretto a salvaguardare gli interessi delle imprese innovatrici e a potenziare la ricerca nel settore farmaceutico. Inoltre, la direttiva 87/21 afferma testualmente all'art. 4, secondo comma, punto 8, della direttiva 65/65 il principio secondo il quale la procedura abbreviata non potrà essere utilizzata quando risulti leso un qualsiasi diritto relativo alla tutela della proprietà industriale e commerciale.

53. L'innovazione nell'ambito farmaceutico è inoltre garantita da altre disposizioni comunitarie, nazionali e internazionali, riguardanti la tutela della proprietà intellettuale e, in particolare, i brevetti [27].

L'art. 52, quarto comma, della Convenzione di Monaco del 1973 sui brevetti europei non considera invenzioni brevettabili i metodi di trattamento chirurgico o terapeutico del corpo umano o animale nonché i metodi diagnostici applicati al corpo umano o animale. Ciononostante, l'art. 54, quinto comma, consente di brevettare le sostanze destinate all'elaborazione di medicinali, in modo da poter beneficiare del periodo di tutela di venti anni previsto dalla convenzione medesima. Negli ordinamenti interni degli Stati membri si riscontra una tendenza analoga e i

26 — COM(84) 437 def., del 25 settembre 1984, punti 14 e 15.

27 — V., al riguardo, Leardini, P., «Brevets», *Joly communautaire*, Parigi, dicembre 1997.

rispettivi ordinamenti giuridici riconoscono la possibilità di brevettare i farmaci [28].

Nell'ambito del diritto comunitario è stato istituito il certificato di protezione complementare introdotto dal regolamento (CEE) n. 1768/92 [29], allo scopo di provvedere ad una compensazione del tempo trascorso tra la richiesta di brevetto per un medicinale e la concessione di autorizzazione al commercio [30].

54. A mio parere, ai fini della tutela dell'innovazione della ricerca farmaceutica è consigliabile l'applicazione del termine di protezione di sei o dieci anni a tutte le nuove indicazioni di grande portata terapeutica, autorizzate per il medicinale originale essenzialmente analogo ad un medicinale generico.

c) La non ripetizione della sperimentazione su persone o animali

55. Nel quarto 'considerando' della direttiva 87/21 si afferma che «(...) considerazioni di ordine pubblico si oppongono alla ripetizione delle prove, sull'uomo o sull'animale, non motivate da un'imperiosa necessità». La limitazione della ripetizione di esperimenti su persone o animali, sempreché non risultino strettamente necessari, costituisce una regola consolidata nel diritto comunitario, che si riflette logicamente nella procedura abbreviata di richiesta di autorizzazioni al commercio per i medicinali generici [31]. Quando l'impresa innovatrice abbia effettuato la pertinente sperimentazione al fine di ottenere l'autorizzazione del medicinale originale, non è necessario ripetere le stesse prove per concedere l'autorizzazione ad un medicinale generico essenzialmente simile.

56. Per quanto attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie di somministrazione ed alle posologie nuove, autorizzate per il medicinale originale da meno di sei o dieci anni, la regola della non ripetizione delle prove su persone o animali costituisce un argomento a favore della concessione della massima estensione all'autorizzazione al commercio del medicinale generico, che ricomprenda tutte le indicazioni terapeutiche, le vie di somministrazione e la posologia del medicinale originale, quantunque autorizzate da meno di sei o dieci anni.

28 — La situazione attuale è stata descritta dall'avvocato generale Fennelly nelle conclusioni relative alla sentenza 6 giugno 1996, cause riunite C-267/95 e C-268/95, Merck e Beecham (Racc. pag. I-6285, punti 75-87).

29 — Regolamento (CEE) del Consiglio 18 giugno 1992, n. 1768, sull'istituzione di un certificato protettivo complementare per i medicinali (GU L 182, pag. 1).

30 — Tale regolamento è stato oggetto d'interpretazione da parte della Corte, tra l'altro, nelle sentenze 13 luglio 1995, causa C-350/92, Spagna/Consiglio (Racc. pag. I-1985); 23 gennaio 1997, causa C-181/95, Biogen (Racc. pag. I-357), e 12 giugno 1997, causa C-110/95, Yamanouchi Pharmaceutical (Racc. pag. I-3251).

31 — V. la direttiva del Consiglio 24 novembre 1986, 86/609/CEE, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alla protezione degli animali utilizzati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici (GU L 358, pag. 1).

La portata dell'autorizzazione al commercio dei medicinali generici

57. I distinti obiettivi che confluiscono nell'applicazione dell'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65 risultano difficili da armonizzare, atteso che ognuno di essi giustifica una diversa lettura della disposizione medesima. Ciononostante, ritengo che il miglior modo di conciliare gli interessi insiti nell'utilizzazione della procedura abbreviata al fine di ottenere l'autorizzazione al commercio di medicinali generici possa essere conseguito sulla base della seguente interpretazione della disposizione.

Le autorizzazioni al commercio dei medicinali generici, richieste in base a tale disposizione, si estenderanno a tutte le indicazioni terapeutiche, vie di somministrazione e posologie sino a quel momento autorizzate per il medicinale originale essenzialmente simile, immesso in commercio da almeno sei o dieci anni. Nondimeno, le nuove indicazioni terapeutiche del medicinale originale, autorizzate da meno di sei o dieci anni, beneficieranno parimenti del periodo di protezione di sei o dieci anni, quando costituiscano innovazioni terapeutiche di grande rilievo. Le nuove vie di somministrazione e posologia del medicinale originale non costituiscono innovazioni terapeutiche rilevanti e, conseguentemente, non potranno rientrare nella sfera di applicazione di tale periodo di protezione.

58. Tale interpretazione dell'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65, che corrisponde alla posizione sostanzialmente difesa dalla Commissione, risponde all'esigenza di tutela della salute, atteso che l'estensione dell'autorizzazione al commercio del medicinale generico alle nuove indicazioni del medicinale originale di ridotta rilevanza terapeutica e alle nuove vie di somministrazione e posologia è suffragata dalla sussistenza dei risultati di appropriate prove farmacologiche, tossicologiche e cliniche presentate dall'impresa innovatrice. Inoltre, i documenti e le informazioni necessari ai fini della richiesta di autorizzazione del medicinale generico sono elaborati da esperti muniti delle necessarie qualifiche tecniche o professionali, come postulato dalle direttive 75/318 e 75/319.

D'altro canto, risulta utile ai fini della protezione della salute che un medicinale generico venga posto in commercio facendo riferimento a tutte le indicazioni terapeutiche, vie di somministrazione e posologie consentite dalle autorità competenti per il medicinale originale essenzialmente simile. In tal modo potrà essere ottenuto il massimo rendimento terapeutico del medicinale stesso.

Infine, l'interpretazione suggerita in questa sede impedisce che le imprese innovatrici che conseguono l'autorizzazione al commercio di un medicinale originale pongano in essere

una strategia ostruzionistica rispetto ai medicinali generici essenzialmente simili. Tale strategia potrebbe consistere nel richiedere progressivamente l'autorizzazione di nuove indicazioni terapeutiche, forme di somministrazione e/o posologie al fine di estendere il relativo periodo di protezione di sei o dieci anni e rendere più difficoltoso il lancio sul mercato dei medicinali generici. Prassi di tal genere sarebbero incompatibili con la libera circolazione dei medicinali nella Comunità e restringerebbero la libera concorrenza nel settore farmaceutico, senza minimamente incrementare la tutela della salute.

59. L'interpretazione suggerita si pone inoltre in sintonia con la regola che impone di non ripetere prove su persone o animali quando ciò non risulti strettamente necessario. Infatti, le nuove indicazioni terapeutiche, forme di somministrazione e/o posologia autorizzate per un medicinale originale si fondano sulle prove realizzate dall'impresa innovatrice e non è consigliabile procedere alla loro ripetizione in considerazione della mera circostanza che non sia trascorso un periodo di tempo superiore a sei o dieci anni dal momento in cui tali modifiche siano state autorizzate.

60. L'interpretazione suggerita in questa sede dell'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65 fa sì che vengano incoraggiate, in una giusta misura, tanto l'innovazione quanto la ricerca farmaceutica, assicurando idonea tutela alla proprietà industriale e commerciale delle imprese innovatrici.

Quando l'impresa titolare dell'autorizzazione al commercio del medicinale originale ottenga autorizzazioni per nuove vie di somministrazione o posologie, non occorrerà effettuare ricerche rilevanti meritevoli di particolare protezione, atteso che l'innovazione derivante da tali modifiche sarà scarsamente significativa. Lo stesso ragionamento si applica alle nuove indicazioni terapeutiche del medicinale originale che si pongano nel solco di quelle già precedentemente autorizzate.

A mio parere, si è in presenza di un'innovazione rilevante solamente quando l'impresa titolare dell'autorizzazione al commercio del medicinale originale ottenga un'autorizzazione successiva per una nuova indicazione di grande portata terapeutica. In tal caso, si dovrà applicare alla nuova indicazione il termine di protezione di sei o dieci anni al fine di proteggere l'innovazione realizzata dall'impresa farmaceutica, in quanto, in tal modo, si consente di ammortizzare i forti investimenti normalmente necessari per realizzare un'innovazione rilevante. Una nuova indicazione di grande portata terapeutica richiede normalmente l'effettuazione di nuove prove farmacologiche, tossicologiche e cliniche, di portata analoga a quelle necessarie per ottenere l'autorizzazione al commercio di qualsiasi nuovo medicinale.

61. L'applicazione di tale interpretazione del disposto di cui all'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65

necessita una descrizione dei criteri utilizzabili per determinare quali siano le nuove indicazioni terapeutiche del medicinale originale che costituiscano un'innovazione terapeutica di grande portata, meritevole di tutela supplementare.

62. A tal fine, la MCA si è ispirata, al fine di poter determinare quando una nuova indicazione terapeutica sia di grande portata, al regolamento n. 541/95. La Commissione, la Glaxo, la Wellcome, la Squibb e la Generics nonché i governi svedese e danese ritengono che non possa farsi riferimento al detto regolamento.

A mio parere, non si possono estrarre dal regolamento n. 541/95 i criteri per determinare se una nuova indicazione di un medicinale originale presenti o meno grande portata terapeutica. Infatti, tale regolamento contiene norme di carattere procedurale dirette ad integrare le disposizioni di cui agli artt. 7 e 7 bis della direttiva 65/65, modificati dalla direttiva 93/39, riguardanti le procedure di mutuo riconoscimento delle autorizzazioni al commercio dei medicinali da parte delle competenti autorità degli Stati membri. Il regolamento n. 541/95 estende la sfera di applicazione delle disposizioni concernenti il mutuo riconoscimento alle modifiche dei termini delle autorizzazioni al commercio dei medicinali. Tale regolamento distingue tra modifiche d'importanza minore e modifiche d'importanza maggiore. Queste ultime, indicate nell'allegato II del regolamento, sono quelle che presentano una radicale variazione dei termini dell'autorizzazione al commercio con conseguente necessità di presentazione di una nuova richiesta di autorizzazione.

Non è possibile ritenere, come invece sostenuto dalla MCA, che tali modifiche d'importanza maggiore costituiscano le nuove indicazioni di grande portata terapeutica che richiedono la protezione supplementare di cui al disposto dell'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65. In primo luogo, l'allegato II del regolamento n. 541/95 afferma che «il presente allegato non pregiudica le disposizioni dell'articolo 4 della direttiva 65/65/CEE (...)». In secondo luogo, l'innovazione terapeutica non costituisce un elemento rilevante per qualificare le modifiche come di portata maggiore o minore. Infine, il detto regolamento presenta un carattere meramente formale, limitato all'armonizzazione delle pratiche amministrative applicabili alle modifiche dei termini delle autorizzazioni al commercio, con conseguente inapplicabilità ai fini dell'individuazione dei requisiti di base che devono essere soddisfatti al fine di potere ottenere l'autorizzazione mediante la procedura abbreviata.

63. A mio parere, spetta alle competenti autorità nazionali stabilire, caso per caso, se una nuova indicazione terapeutica di un medicinale originale, autorizzata da meno di sei o dieci anni, costituisca o meno un'innovazione terapeutica di grande portata, meritevole di protezione supplementare a fronte di un medicinale generico essenzialmente simile. Ai fini di tale valutazione le autorità

competenti degli Stati membri, come suggerito dalla Commissione, devono attenersi, fra gli altri, ai seguenti criteri:

— L'idoneità della nuova indicazione terapeutica ai fini dell'ottenimento di un'autorizzazione al commercio comunitario, ai sensi del disposto di cui al terzo trattino della parte B dell'allegato del regolamento n. 2309/93, che esige che l'importanza dell'interesse terapeutico sia provata dinanzi all'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali.

— La possibilità che la nuova indicazione terapeutica sia idonea ad ottenere un brevetto [32] ai sensi della convenzione di Monaco o in base alla normativa nazionale di uno Stato membro. Le indicazioni terapeutiche iniziali di un medicinale originale possono essere brevettate ed è parimenti possibile brevettare indicazioni terapeutiche successive, sempreché costituiscano una novità, derivante da un'attività di invenzione, e presentino utilizzabilità terapeutica pratica. L'idoneità di una nuova indicazione terapeutica di un medicinale originale ad essere oggetto di protezione in base a brevetto mostra che tale nuova indicazione comporta un'innovazione terapeutica, e costituisce, quindi, un indizio di cui tener conto al fine di stabilire se essa meriti o meno di godere di una protezione supplementare nei confronti della commercializzazione di un medicinale generico essenzialmente simile.

— L'importanza delle prove farmacologiche, tossicologiche e cliniche che l'impresa innovatrice ha effettuato al fine di potere scoprire la nuova indicazione terapeutica del medicinale originale.

64. Tali criteri consentono alle competenti autorità nazionali di procedere alle proprie valutazioni su una base di sufficiente obiettività.

La quinta questione

65. La quinta questione verte sulla validità dell'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65, per violazione del principio della protezione delle innovazioni, del principio di non discriminazione, del principio di proporzionalità nonché del principio del rispetto del diritto di proprietà.

66. Nell'ordinanza di rinvio la High Court non precisa i motivi da cui è scaturito il dubbio di compatibilità delle disposizioni di cui trattasi con i menzionati principi generali del diritto comunitario. Personalmente non rinvengo nel disposto dell'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della diret-

32 — La Corte si è pronunciata sul rapporto tra i brevetti e le autorizzazioni al commercio dei medicinali sotto un profilo differente nella sentenza 9 luglio 1997, causa C-316/95, Generics (Racc. pag. I-3954).

tiva 65/65 alcun elemento che presenti una qualsiasi incompatibilità con i detti principi generali.

67. La protezione dell'innovazione non è stata formalmente riconosciuta dalla giurisprudenza della Corte quale principio generale del diritto. Si tratta di un obiettivo della normativa comunitaria relativa alla commercializzazione dei medicinali che, in quanto tale, compare in varie norme comunitarie [33]. I principi di non discriminazione [34] e di proporzionalità [35] sono stati invece più volte affermati da costante giurisprudenza della Corte.

L'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65 ha istituito una procedura abbreviata di autorizzazione al commercio dei medicinali generici essenzialmente simili a medicinali originali già immessi in commercio da almeno sei o dieci anni, utilizzando i risultati delle prove farmacologiche, tossicologiche e cliniche a suo tempo presentate dall'impresa innovatrice. Tale procedura risponde alle esigenze del principio di proporzionalità, in quanto risulta idonea a garantire la tutela della salute, la non ripetizione di prove su persone o animali e la protezione dell'innovazione e della ricerca farmaceutica [36]. D'altro canto, non genera discriminazione tra le imprese innovatrici e quelle produttrici di medicinali generici, in quanto le prime beneficiano di un periodo di protezione delle proprie innovazioni di sei o dieci anni, che consente loro di ammortizzare gli investimenti operati nella ricerca e nello sviluppo di medicinali, mentre le seconde possono immettere in commercio medicinali generici essenzialmente simili a quelli originali sulla base di una procedura abbreviata e meno costosa, avvalendosi dei risultati della ricerca effettuata dalle imprese innovatrici.

68. Per quanto attiene al diritto di proprietà, la Corte ha ritenuto che esso costituisce un diritto garantito nell'ordinamento giuridico comunitario, che può peraltro essere oggetto di restrizioni che rispondano a finalità di interesse generale e non si risolvano, considerato lo scopo perseguito, in un intervento sproporzionato ed inammissibile che pregiudicherebbe la stessa sostanza di tali diritti [37]. Una volta trascorso il periodo di protezione di sei o dieci anni, l'utilizzazione, da parte delle imprese produttrici di medicinali generici, dei risultati delle prove farmacologiche, tossicologiche e cliniche già presentate dalle imprese innovatrici al fine di ottenere l'auto-

33 — V. supra, paragrafi 51-55.

34 — Sentenze 20 settembre 1988, causa 203/86, Spagna/Consiglio (Racc. pag. 4563, punto 14), e 15 aprile 1997, causa C-22/94, The Irish Farmers Association e a. (Racc. pag. I-1809, punto 34).

35 — Sentenze 29 febbraio 1996, cause riunite C-296/93 e C-307/93, Francia e Irlanda/Commissione (Racc. pag. I-795, punto 30); 5 ottobre 1994, causa C-280/93, Germania/Consiglio (Racc. pag. I-4973, punto 90), e 13 novembre 1990, causa C-331/88, Fedesa e a. (Racc. pag. I-4023, punto 14).

36 — V. supra, paragrafi 45-56.

37 — Sentenze 13 luglio 1989, causa 5/88, Wachauf (Racc. pag. 2609, punto 15); 10 gennaio 1992, causa C-177/90, Kühn (Racc. pag. I-35, punto 16), e Germania/Consiglio (citata alla nota 35), punto 78.

rizzazione al commercio del medicinale originale non costituisce una restrizione sproporzionata che pregiudichi il diritto di proprietà relativo a tali risultati.

69. Conseguentemente, non si rinviene alcun elemento che incida sulla validità del disposto dell'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65.

Conclusione

70. Alla luce delle considerazioni sin qui esposte, suggerisco a questa Corte di risolvere le questioni pregiudiziali nei seguenti termini:

«1) Due medicinali sono essenzialmente simili quando presentino la stessa composizione qualitativa e quantitativa in principi attivi, quando la rispettiva forma farmaceutica sia identica e, eventualmente, quando la loro bioequivalenza risulti dimostrata sulla base di studi di biodisponibilità appropriati.

2) Le autorità nazionali competenti non dispongono di potere discrezionale nel valutare se due medicinali siano essenzialmente simili ai fini dell'applicazione dell'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva del Consiglio 26 gennaio 1965, 65/65/CEE, per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali.

3) Le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali generici si estenderanno a tutte le indicazioni terapeutiche, forme di somministrazione e posologie sino a quel momento autorizzate con riguardo al medicinale originale essenzialmente simile, immesso in commercio nella Comunità da almeno sei o dieci anni. Nondimeno, le nuove indicazioni terapeutiche del medicinale originale, autorizzate da meno di sei o dieci anni, beneficieranno del periodo di protezione di sei o dieci anni quando costituiscano innovazioni terapeutiche di rilevante portata.

4) Il regolamento (CE) della Commissione 10 marzo 1995, n. 541, concernente lo studio della modifica dei termini di autorizzazione all'immissione sul mercato

rilasciata da un'autorità competente di uno Stato membro resta irrilevante ai fini dell'applicazione del disposto dell'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65.

5) Nel procedimento in esame non si rileva alcun elemento atto ad inficiare la validità del disposto dell'art. 4, secondo comma, punto 8, lett. a), sub iii), della direttiva 65/65.