Raccolta della giurisprudenza

SENTENZA DEL TRIBUNALE (Decima Sezione ampliata)

13 novembre 2024*

«Medicinali per uso umano – Medicinali generici – Decisione di autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano Dexmedetomidina Accord – dexmedetomidina – Ammissibilità di un medicinale come medicinale di riferimento – Articolo 10, paragrafi 1 e 2, della direttiva 2001/83/CE»

Nella causa T-223/20,

Orion Oyj, con sede in Espoo (Finlandia), rappresentata da C. Schoonderbeek, avvocato, J. Mulryne e E. Amos, solicitors, nonché J. Stratford, BL,

ricorrente,

contro

Commissione europea, rappresentata da L. Haasbeek, E. Mathieu e R. Lindenthal, in qualità di agenti,

convenuta,

sostenuta da

Accord Healthcare, SL, rappresentata da C. Drew, solicitor, D. Piccinin, barrister, e T. Johnston, BL,

interveniente,

IL TRIBUNALE (Decima Sezione ampliata),

composto da S. Papasavvas, presidente, O. Porchia, L. Madise, P. Nihoul e S. Verschuur (relatore), giudici,

cancelliere: A. Marghelis, amministratore

vista la fase scritta del procedimento,

in seguito all'udienza del 27 febbraio 2024,

ha pronunciato la seguente

* Lingua processuale: l'inglese.

Sentenza

1 Con il suo ricorso fondato sull'articolo 263 TFUE, la ricorrente, Orion Oyj, chiede l'annullamento della decisione di esecuzione C(2020) 942 (final) della Commissione europea, del 13 febbraio 2020, recante autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «Dexmedetomidina Accord – dexmedetomidina» (in prosieguo: la «Dexmedetomidina Accord»), ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio [del 31 marzo 2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali (GU 2004, L 136, pag. 1)] (in prosieguo: la «decisione impugnata»).

Fatti

2 La ricorrente è un'impresa farmaceutica con sede sociale in Finlandia che sviluppa, produce e commercializza prodotti farmaceutici, sostanze farmaceutiche attive e test diagnostici per uso umano e veterinario.

Sull'AIC ceca del Precedex

3 All'inizio degli anni' 90, la ricorrente ha sviluppato la sostanza attiva denominata «cloridrato di dexmedetomidina».

4 Il 9 settembre 1994 la ricorrente ha concluso un contratto di licenza e di fornitura con la società Abbott Laboratories Inc. (in prosieguo: la «Abbott»), in forza del quale la prima ha concesso alla seconda una licenza esclusiva per produrre e commercializzare il cloridrato di dexmedetomidina «in tutti i paesi e territori del mondo, ad eccezione della Finlandia, della Svezia, della Norvegia, della Danimarca e dell'Islanda». Inoltre, detto contratto prevedeva che la Fermion, una società figlia della ricorrente, fornisse la citata sostanza attiva alla Abbott.

5 In tale contesto, il 18 dicembre 1998 la Abbott ha presentato all'Agenzia europea per i medicinali (EMA), denominata all'epoca dei fatti Agenzia europea di valutazione dei medicinali (EMEA), mediante la procedura centralizzata ai sensi dell'articolo 3 del regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio, del 22 luglio 1993, 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 1993, L 214, pag. 1), una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (in prosieguo: l'«AIC») per il cloridrato di dexmedetomidina, con il nome commerciale di Primadex, successivamente denominato Precedex (in prosieguo: il «Precedex»). L'indicazione del Precedex era la seguente: «sedativo alfa 2 con proprietà analgesiche destinato ad un utilizzo nel contesto della terapia intensiva».

6 Nell'ambito di tale domanda di AIC, la Abbott ha sottoposto, in particolare, tre sperimentazioni cliniche, al fine di dimostrare la sicurezza e l'efficacia del Precedex e di suffragare la valutazione del suo rapporto rischio/beneficio.

7 In occasione dell'esame della domanda di AIC del Precedex, il relatore e il correlatore in seno al comitato per i medicinali per uso umano dell'EMA (in prosieguo: il «CHMP»), all'epoca dei fatti denominato comitato per le specialità medicinali (CSP), hanno sollevato serie preoccupazioni quanto all'adeguatezza delle tre sperimentazioni cliniche. Più in particolare, la loro relazione di valutazione sollevava sedici questioni e quattro obiezioni principali, che sono state confermate

dal CHMP nel corso della sua riunione tenutasi dal 18 al 20 maggio 1999. Tali obiezioni riguardavano la mancanza di rappresentatività dei dati clinici per la popolazione dei pazienti interessata dall'indicazione proposta, la mancanza di prove della sicurezza e dell'efficacia del Precedex senza sedazione supplementare, la mancanza di confronto con i sedativi esistenti e l'insufficienza di dati sui suoi effetti cardiovascolari.

8 Di conseguenza, tenuto conto dell'entità e dei costi delle sperimentazioni cliniche supplementari che il CHMP riteneva necessarie, il 16 marzo 2000 la Abbott ha ritirato la domanda iniziale e ha poi interrotto le sue iniziative per ottenere un'AIC presso la Commissione europea nell'ambito della procedura centralizzata.

9 Successivamente, la Abbott ha deciso di chiedere diverse AIC per il Precedex in vari paesi europei che non erano ancora membri dell'Unione europea, tra cui la Repubblica ceca.

10 Pertanto, il 29 agosto 2000, la Abbott ha presentato una domanda di AIC allo Státní ústav pro Kontrolu léčiv (SUKL, Istituto nazionale di controllo dei medicinali, Repubblica ceca).

11 Secondo la ricorrente, i dati clinici forniti a sostegno di tale domanda di AIC erano identici a quelli allegati alla domanda iniziale depositata presso l'EMA (v. punto 5 *supra*), poiché la Abbott non aveva effettuato alcuno studio complementare.

12 Il 23 ottobre 2002 la Abbott otteneva dal SUKL un'AIC per il Precedex nella Repubblica ceca, in forza del diritto ceco quale vigente all'epoca (in prosieguo: l'«AIC ceca del Precedex»). Il Precedex era indicato per la «sedazione dei pazienti intubati durante una terapia con ventilazione meccanica nelle unità di terapia intensiva» e doveva «essere somministrato in infusione continua per un massimo di 24 ore».

13 Su richiesta del SUKL, due esperti esterni hanno esaminato taluni documenti presentati dalla Abbott a sostegno della domanda di AIC ceca del Precedex, vale a dire il foglietto illustrativo del medicinale di cui trattasi e un riassunto delle sue caratteristiche in ceco, nonché altri documenti in inglese. La relazione di valutazione dei detti esperti, la cui realizzazione ha richiesto 20 ore di lavoro tra il 25 settembre e il 15 novembre 2000, contiene circa quattro pagine di testo e non fa alcun riferimento alle sperimentazioni cliniche presentate dalla Abbott.

14 Il 25 marzo 2002 la ricorrente e la Abbott hanno concordato una modifica alla licenza esclusiva per produrre e commercializzare il cloridrato di dexmedetomidina, con cui l'«Europa» e «i vecchi Stati dell'Unione sovietica» sono stati rimossi dal territorio di detta licenza. Pertanto, la Abbott ha restituito alla ricorrente la licenza esclusiva per produrre e commercializzare il Precedex negli Stati che, a tale data, erano membri dell'Unione.

15 Il 1º maggio 2004 la Repubblica ceca ha aderito all'Unione.

16 In forza degli articoli 2, 10, 24 e 54 dell'Atto relativo alle condizioni di adesione della Repubblica ceca, della Repubblica di Estonia, della Repubblica di Cipro, della Repubblica di Lettonia, della Repubblica di Lituania, della Repubblica di Ungheria, della Repubblica di Malta, della Repubblica di Polonia, della Repubblica di Slovenia e della Repubblica slovacca e agli adattamenti dei trattati sui quali di fonda l'Unione europea (GU 2003, L 236, pag. 33), la Repubblica ceca era tenuta ad applicare il diritto dell'Unione a decorrere dalla data della sua adesione.

17 Il 3 maggio 2004, di concerto con la ricorrente, la Abbott ha ceduto la licenza esclusiva per produrre e commercializzare il Precedex in diversi paesi europei, come la Repubblica ceca, alla società Hospira Inc.

18 Le vendite del Precedex nella Repubblica ceca effettuate dalla Abbott e dalla Hospira tra il novembre 2002 e il dicembre 2006 erano modeste e sono completamente cessate a partire dal 2007.

19 Il 30 settembre 2008 la Hospira ha restituito alla ricorrente la licenza esclusiva per produrre e commercializzare il Precedex in taluni paesi, tra cui la Repubblica ceca.

20 Il 10 giugno 2010 la ricorrente ha chiesto la revoca dell'AIC ceca del Precedex, poco dopo averla acquisita dalla Hospira, e tale revoca è divenuta effettiva a partire dal 30 luglio 2010.

Sull'AIC del Dexdor

21 Il 18 dicembre 2005 il CHMP, a seguito di una domanda di AIC presentata dalla ricorrente, ha confermato che la procedura centralizzata poteva essere seguita per una domanda di AIC di un medicinale avente come sostanza attiva il cloridrato di dexmedetomidina, denominato Dexdor, per la ragione che quest'ultimo, conformemente all'articolo 3, paragrafo 2, lettera b), del regolamento n. 726/2004, costituiva un'«innovazione significativa sul piano terapeutico», sebbene l'immissione in commercio del Precedex, contenente la stessa sostanza attiva, fosse già stata autorizzata nella Repubblica ceca.

22 In seguito la ricorrente ha avviato un programma clinico inteso a rispondere alle preoccupazioni manifestate dal CHMP nell'ambito dell'analisi della domanda iniziale depositata presso l'EMA per il Precedex (v. punto 7 *supra*).

23 Nel 2008, mentre era in corso il programma clinico del Dexdor, la ricorrente ha presentato una domanda di piano di indagine pediatrica, conformemente all'articolo 7 del regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004 (GU 2006, L 378, pag. 1). In tale contesto, la ricorrente ha ricordato all'EMA l'esistenza dell'AIC ceca del Precedex, contestando al contempo la sua conformità al diritto dell'Unione. Con lettera del 5 febbraio 2009, l'EMA si è quindi rivolta al SUKL per chiedergli precisazioni sulla data di rilascio dell'AIC ceca del Precedex nonché sulla conformità di quest'ultima al diritto dell'Unione. Nella sua risposta del 20 febbraio 2009, il SUKL ha dichiarato che tutte le AIC nazionali rilasciate dal 1998, come l'AIC ceca del Precedex, erano conformi al diritto dell'Unione. Sulla base di tale risposta, l'EMA ha informato la ricorrente che non era necessario che essa presentasse un piano di indagine pediatrica.

24 Il 14 gennaio 2010 si è tenuta una riunione, nella fase di pre-sottomissione, tra l'EMA e la ricorrente, relativa alla domanda di AIC del Dexdor. In occasione di tale riunione la ricorrente ha ribadito che, a suo avviso, l'AIC ceca del Precedex non era conforme al diritto dell'Unione, cosicché il Precedex non era ammissibile come medicinale di riferimento, ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1 e paragrafo 2, lettera a), della direttiva n. 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GU 2001, L 311, pag. 67), come modificata dalla direttiva 2004/27/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 (GU 2004, L 136, pag. 34), di un medicinale generico

ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 2, lettera b), della medesima direttiva. La ricorrente ha altresì precisato che intendeva rinunciare all'AIC ceca del Precedex non appena le fosse stata trasmessa. L'EMA ha risposto che, se una parte intendeva contestare un'AIC esistente, essa doveva farlo dinanzi al giudice in occasione della presentazione della domanda di AIC di un medicinale generico.

25 Nel settembre 2010, dopo aver completato il programma clinico, la ricorrente ha presentato all'EMA, mediante procedura centralizzata, una domanda di AIC per il Dexdor.

26 Il 21 luglio 2011 il Dexdor ha ottenuto un parere favorevole dal CHMP.

27 Il 16 settembre 2011 la Commissione ha concesso alla ricorrente, ai sensi dell'articolo 3 del regolamento n. 726/2004, un'AIC per il Dexdor. L'indicazione era la seguente: «[s]edazione in UTI ([u]nità di [t]erapia [i]ntensiva) nell'adulto che necessita di uno stato di sedazione non più profondo di quello che consente la risposta a stimoli verbali [corrispondente al valore da 0 a -3 della scala Richmond sedazione-agitazione (RASS)]». Tale indicazione era più limitata di quella accordata al Precedex.

28 Il 22 settembre 2011 l'EMA ha pubblicato la relazione pubblica europea di valutazione (in prosieguo: l'«EPAR») del Dexdor. Detta relazione consta di 79 pagine, di cui 70 dedicate alla valutazione scientifica effettuata dal CHMP tra il 20 ottobre 2010 e il 21 luglio 2011, la quale affronta, in particolare, aspetti di qualità, aspetti clinici e non clinici nonché l'efficacia e la sicurezza cliniche, prima di valutare il rapporto rischio/beneficio del medicinale. Inoltre, l'EPAR indica che le AIC della sostanza attiva dexmedetomidina erano già state concesse in precedenza sia in Polonia, nel 2001, sia in diversi paesi non appartenenti allo Spazio economico europeo (SEE), dal 1999.

29 Infine, il 5 gennaio 2018, la ricorrente ha presentato all'EMA una domanda di estensione dell'AIC del Dexdor allo scopo di includere la seguente indicazione: «[s]edazione di pazienti adulti non intubati prima e/o durante procedure diagnostiche o chirurgiche che richiedono sedazione, cioè sedazione procedurale/cosciente».

30 Il 28 giugno 2018 l'EMA ha pubblicato l'EPAR in merito all'indicazione supplementare menzionata al precedente punto 29. Detta relazione consta di 142 pagine, di cui 125 dedicate alla valutazione scientifica effettuata dal CHMP tra il 27 gennaio e il 28 giugno 2018, la quale affronta, in particolare, aspetti clinici nonché l'efficacia e la sicurezza cliniche, prima di valutare il rapporto rischio/beneficio del medicinale per l'indicazione supplementare proposta.

31 Il 6 agosto 2018 la Commissione ha autorizzato detta indicazione supplementare.

Sugli scambi tra la ricorrente e la Commissione relativi all'AIC ceca del Precedex nel 2015 e nel 2016

32 Nel corso del 2015, la ricorrente è venuta a conoscenza del fatto che talune domande di AIC di medicinali generici erano state presentate in diversi Stati membri.

33 Con lettera del 14 luglio 2015, la ricorrente ha dichiarato che le domande relative alle AIC nazionali anteriormente concesse per il Precedex (v. punto 28 *supra*) erano fondate su un fascicolo che era stato in precedenza considerato insufficiente dall'EMA, cosicché dette AIC del Precedex non erano state rilasciate conformemente al diritto dell'Unione. Inoltre, la ricorrente ha

chiesto alla Commissione di adottare misure per attestare che il Dexdor aveva diritto all'intero periodo di tutela regolamentare dei dati, previsto dall'articolo 10, paragrafo 1, della direttiva 2001/83 e dall'articolo 14, paragrafo 11, del regolamento n. 726/2004 (in prosieguo: il «periodo di TRD»).

34 Nella sua risposta del 24 luglio 2015, la Commissione ha precisato che l'EMA avrebbe esaminato il rispetto del periodo di TRD al momento della presentazione di una domanda di AIC di un medicinale generico nell'ambito della procedura centralizzata.

35 Con lettera del 30 marzo 2016 la ricorrente ha ribadito che, a suo avviso, l'AIC ceca del Precedex non era conforme al diritto dell'Unione, cosicché essa non poteva essere presa in considerazione per il calcolo del periodo di TRD. In tale contesto la ricorrente ha affermato, in particolare, che la relazione di valutazione redatta da esperti cechi a seguito della domanda dell'AIC in parola non soddisfaceva i requisiti del diritto dell'Unione. Inoltre, essa ha nuovamente chiesto l'intervento della Commissione nei procedimenti a livello nazionale.

36 Con lettera del 17 maggio 2016 la Commissione ha sottolineato di essere stata informata del fatto che le questioni specifiche della ricorrente erano state discusse a più riprese, e per l'ultima volta nell'aprile 2016, in occasione di una riunione del gruppo di coordinamento per la procedura di mutuo riconoscimento e la procedura decentrata (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human), e che, nel corso di tale riunione, lo Stato membro interessato aveva spiegato le ragioni per le quali il Precedex poteva essere considerato un medicinale di riferimento. La Commissione ha concluso che, pertanto, essa non era più in grado di intervenire in tale causa.

37 Con lettera del 20 maggio 2016 la ricorrente ha chiesto alla Commissione di confermare la sua posizione.

38 Nella sua risposta del 3 giugno 2016 la Commissione ha spiegato che essa non partecipava ai procedimenti di domanda di AIC in questione pendenti a livello nazionale, che non era un organo d'appello, di modo che non era in grado di intervenire, e che, in caso di dissenso rispetto alla decisione dell'autorità competente a livello nazionale, la Corte di giustizia dell'Unione europea avrebbe riconosciuto il diritto del titolare di un'AIC, a determinate condizioni, di agire in giudizio.

Sull'AIC della Dexmedetomidina Accord

39 Il 23 novembre 2018 l'interveniente ha presentato all'EMA una domanda di AIC per la Dexmedetomidina Accord, un medicinale generico, ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 2, della direttiva 2001/83, dei medicinali di riferimento Precedex e Dexdor.

40 Tale domanda si fondava sui dati farmaceutici, preclinici e clinici presentati a supporto della domanda di AIC del Dexdor e faceva riferimento al Precedex solo per quanto attiene alla nozione di autorizzazione all'immissione in commercio globale (in prosieguo: l'«AICG») e quindi al corrispondente punto di partenza del periodo di TRD.

41 Più precisamente, l'interveniente riteneva che il periodo di TRD del Dexdor fosse scaduto il 1º maggio 2010, sulla base del rilievo che quest'ultimo rientrava, in forza dell'articolo 6, paragrafo 1, secondo comma, della direttiva 2001/83, nella stessa AICG del Precedex. Pertanto, il Dexdor non beneficiava, a suo avviso, di un periodo di TRD autonomo e indipendente.

42 Nell'ambito dell'esame della domanda di AIC della Dexmedetomidina Accord, l'EMA ha inviato, il 30 novembre 2018, un messaggio di posta elettronica al SUKL chiedendogli diverse informazioni riguardanti l'AIC ceca del Precedex: in primo luogo, la data di presentazione della domanda di AIC; in secondo luogo, la data in cui l'AIC era stata concessa conformemente al diritto dell'Unione; in terzo luogo, le informazioni relative ad un'eventuale sospensione, ritiro o revoca dell'AIC per motivi di sanità pubblica; in quarto luogo, la base giuridica sul cui fondamento era stata concessa l'AIC e, in quinto luogo, lo *status* giuridico dell'AIC, ai sensi dell'articolo 70 della direttiva 2001/83.

43 In risposta, il SUKL ha precisato, in un messaggio di posta elettronica del 4 dicembre 2018, in primo luogo, che la domanda di AIC del Precedex era stata presentata il 31 agosto 2000; in secondo luogo, che il Precedex era stato autorizzato il 21 novembre 2002, ma che, a causa dell'adesione della Repubblica ceca all'Unione il 1º maggio 2004, detto medicinale doveva essere considerato autorizzato conformemente al diritto dell'Unione soltanto a partire da tale data; in terzo luogo, che l'AIC non era stata revocata per motivi di sanità pubblica, ma era stata ritirata a seguito di una domanda del 10 giugno 2010 del suo titolare, che all'epoca era la ricorrente, con effetto dal 30 luglio 2010; in quarto luogo, che il Precedex era stato autorizzato conformemente all'articolo 8, paragrafo 3, della direttiva 2001/83 e, in quinto luogo, che detto medicinale era soggetto a prescrizione medica.

44 Il 5 agosto 2019 i rappresentanti della ricorrente hanno inviato una lettera all'EMA, nella quale veniva nuovamente indicato, in particolare, che la domanda di AIC per il Precedex era stata fondata sulle stesse sperimentazioni cliniche che erano state presentate e respinte dall'EMA, che la relazione di valutazione di detta domanda redatta da esperti cechi (allegati 5 e 6 alla suddetta lettera) non era conforme al diritto dell'Unione, che la Abbott, poi la Hospira, erano i titolari dell'AIC ceca del Precedex e che, poco dopo il trasferimento di tale AIC alla ricorrente nel 2010, quest'ultima aveva rinunciato a detta autorizzazione. Una copia di tale lettera è stata inviata alla Commissione.

45 Con lettera del 19 settembre 2019 l'EMA ha affermato che le osservazioni della ricorrente erano state attentamente esaminate, sottolineando al contempo che essa convalidava unicamente domande conformi al diritto dell'Unione. Una copia di tale lettera è stata inviata alla Commissione.

46 Il 12 dicembre 2019 il CHMP ha emesso parere favorevole raccomandando la concessione di un'AIC alla Dexmedetomidina Accord.

47 In pari data, l'EMA ha pubblicato l'EPAR della Dexmedetomidina Accord, che riassumeva la valutazione scientifica da essa effettuata tra il 28 dicembre 2018 e il 12 dicembre 2019. Detta relazione consta di 18 pagine, dieci delle quali dedicate alla valutazione scientifica effettuata dal CHMP, la quale affronta, in particolare, aspetti di qualità nonché aspetti clinici e non clinici, prima di valutare il rapporto rischio/beneficio del medicinale.

48 Per quanto riguarda l'ammissibilità del Precedex come medicinale di riferimento, nell'EPAR di cui al precedente punto 47 si precisa che la domanda di AIC per la Dexmedetomidina Accord «riguarda un medicinale generico ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 2, lettera b), della direttiva 2001/83 (...) e menziona un medicinale di riferimento, ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 2, lettera a), della direttiva 2001/83 (...), per il quale, tenuto conto dell'adesione della Repubblica ceca all'U

[nione] il 1º maggio 2004, si ritiene che sia stata concessa un'[AIC] in uno Stato membro conformemente al [diritto dell'Unione] e sulla base di un fascicolo completo, a norma dell'articolo 8, paragrafo 3, della direttiva 2001/83 (...)».

49 Il 13 febbraio 2020, con la decisione impugnata, la Commissione ha autorizzato l'immissione in commercio della Dexmedetomidina Accord. L'indicazione era identica a quella accordata al Dexdor ed era quindi più limitata di quella accordata al Precedex.

Conclusioni delle parti

50 La ricorrente chiede che il Tribunale voglia:

– annullare la decisione impugnata;

– condannare la Commissione alle spese.

51 La Commissione e l'interveniente chiedono che il Tribunale voglia:

– respingere il ricorso;

– condannare la ricorrente alle spese.

In diritto

52 A sostegno del suo ricorso la ricorrente invoca tre motivi.

53 Il primo motivo verte su una violazione dell'articolo 10, paragrafo 1, e paragrafo 2, lettera a), della direttiva 2001/83, in quanto il Precedex è stato accettato come medicinale di riferimento sebbene l'AIC ceca di detto medicinale non sia stata concessa conformemente al diritto dell'Unione, in particolare all'articolo 12, paragrafo 2, del regolamento n. 726/2004 e all'articolo 8, paragrafo 3, della direttiva 2001/83.

54 Il secondo motivo verte su una violazione dell'articolo 14, paragrafo 11, del regolamento n. 726/2004, in combinato disposto con l'articolo 10, paragrafo 1, e con l'articolo 6, paragrafo 1, della direttiva 2001/83, in quanto la Commissione ha concluso che il periodo di TRD del Dexdor era scaduto per la ragione che i due medicinali di riferimento, il Precedex e il Dexdor, rientravano nella stessa AICG, nonostante l'AIC ceca del Precedex non fosse conforme al diritto dell'Unione.

55 Il terzo motivo verte su una violazione dell'obbligo di motivazione e del principio di buona amministrazione, in quanto, da un lato, la decisione impugnata non fornisce alcuna motivazione a sostegno della conclusione secondo cui l'AIC ceca del Precedex era stata concessa conformemente al diritto dell'Unione, e, d'altro lato, né la Commissione né l'EMA hanno esaminato in modo imparziale le informazioni fornite in più occasioni dalla ricorrente al riguardo.

56 Di conseguenza, la questione principale è se, alla luce delle circostanze specifiche della presente causa, la Commissione abbia adeguatamente esaminato l'ammissibilità del Precedex come medicinale di riferimento ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, e paragrafo 2, lettera a), della direttiva 2001/83.

57 Tale questione deve essere esaminata alla luce dello scopo principale perseguito dalla normativa applicabile, vale a dire la tutela della sanità pubblica avvalendosi di mezzi che non ostacolino lo sviluppo dell'industria farmaceutica e gli scambi di medicinali nell'Unione, come emerge dai considerando 2 e 3 della direttiva 2001/83.

58 Orbene, dato che la Commissione invoca, in sostanza, la propria incompetenza al riguardo, occorre esaminare anzitutto gli argomenti sollevati da quest'ultima prima di rispondere agli argomenti attinenti al merito dedotti dalla ricorrente per dimostrare che il Precedex non era ammissibile come medicinale di riferimento.

Sull'esame effettuato dall'EMA e dalla Commissione

59 In via preliminare occorre constatare che, nel caso di specie, l'esame dell'ammissibilità del Precedex come medicinale di riferimento si è limitato a uno scambio di messaggi di posta elettronica tra l'EMA e il SUKL, nel corso del quale l'EMA ha posto cinque quesiti (v. punto 42 *supra*), cui il SUKL ha risposto (v. punto 43 *supra*).

60 Al riguardo occorre rilevare che, in risposta alla seconda questione dell'EMA relativa alla data di rilascio dell'AIC ceca del Precedex in conformità al diritto dell'Unione, il SUKL ha precisato che detta AIC era stata concessa il 21 novembre 2002, ma che, a causa dell'adesione della Repubblica ceca, il 1º maggio 2004, all'Unione, essa era considerata conforme al diritto dell'Unione a partire da quest'ultima data.

61 Al fine di giustificare l'ammissibilità del Precedex come medicinale di riferimento, l'EMA ha ripreso tale risposta del SUKL nell'EPAR della Dexmedetomidina Accord (v. punto 48 *supra*).

62 Orbene, le parti concordano sul fatto che un'AIC non può essere considerata conforme al diritto dell'Unione per il semplice fatto che il paese emittente ha aderito all'Unione dopo la concessione di detta AIC senza prevedere misure transitorie per renderla conforme al diritto dell'Unione. Infatti, in assenza di siffatte disposizioni transitorie, la Repubblica ceca doveva assicurarsi che l'AIC ceca del Precedex fosse conforme, a partire dal 1º maggio 2004, alla direttiva 2001/83, ma tale assenza non poteva dar luogo ad alcuna presunzione quanto all'effettiva conformità della citata AIC al diritto dell'Unione.

63 Inoltre, alla terza e alla quarta questione dell'EMA, il SUKL ha risposto che l'AIC ceca del Precedex era stata rilasciata conformemente all'articolo 8, paragrafo 3, della direttiva 2001/83 e che essa non era stata revocata per motivi di sanità pubblica (v. punto 43 *supra*).

64 In tali circostanze, si può considerare che, accettando il Precedex come medicinale di riferimento, la Commissione si sia basata esclusivamente sull'affermazione del SUKL secondo cui l'AIC ceca di detto medicinale era conforme al diritto dell'Unione al 1º maggio 2004, data di adesione della Repubblica ceca all'Unione, senza aver effettuato alcun esame supplementare.

Sulla competenza della Commissione ad esaminare l'ammissibilità del Precedex come medicinale di riferimento e sul suo obbligo in materia

65 Come precisato al precedente punto 58, in risposta al primo motivo dedotto dalla ricorrente, la Commissione, sostenuta dall'interveniente, ritiene che l'argomento della ricorrente relativo all'inammissibilità del Precedex come medicinale di riferimento sia irrilevante, in quanto tanto

essa stessa quanto l'EMA erano vincolate dall'affermazione del SUKL secondo cui l'AIC ceca del Precedex era conforme al diritto dell'Unione dal 1º maggio 2004. Esse non sarebbero pertanto competenti, nell'ambito dell'esame della domanda di AIC per la Dexmedetomidina Accord, a procedere ad un esame dell'ammissibilità del Precedex come medicinale di riferimento.

66 Infatti, dalla sentenza del 14 marzo 2018, Astellas Pharma (C-557/16, EU:C:2018:181), risulterebbe che non spetta alla Commissione controllare la legittimità o la conformità al diritto dell'Unione di decisioni adottate dal SUKL. Pertanto, la competenza della Commissione e dell'EMA si limiterebbe ad ottenere la conferma, da parte dell'autorità competente che ha concesso l'AIC del medicinale di riferimento, che quest'ultima è conforme al diritto dell'Unione.

67 Inoltre, dalla sentenza del 16 ottobre 2008, Synthon (C-452/06, EU:C:2008:565, punto 32), emergerebbe che non spetta né alla Commissione né all'EMA procedere a una nuova valutazione scientifica di un medicinale di riferimento precedentemente autorizzato da un'autorità competente di uno Stato membro.

68 La Commissione e l'interveniente si basano peraltro sulla sentenza del 16 marzo 2023, Commissione e a./Pharmaceutical Works Polpharma (da C-438/21 P a C-440/21 P, EU:C:2023:213), per sostenere che non era consentito all'EMA né alla Commissione procedere a una valutazione dell'AIC ceca del Precedex, dal momento che una siffatta valutazione non faceva parte dell'esame consistente nel determinare se i due medicinali rientrassero o meno nella stessa AICG, da un lato, e dal momento che, sebbene non fosse necessario ritornare su questioni di fatto riguardanti le sostanze attive di AIC iniziali, non era neppure necessario ritornare su questioni riguardanti la conformità di queste ultime al diritto dell'Unione, d'altro lato.

69 In altri termini, la Commissione, sostenuta dall'interveniente, afferma di non poter mettere in discussione l'ammissibilità del Precedex come medicinale di riferimento.

70 Al riguardo occorre, in via preliminare, ricordare che, in forza dell'articolo 3, paragrafo 1, del regolamento n. 726/2004, dell'articolo 6, paragrafo 1, del medesimo regolamento e dell'articolo 6, paragrafo 1, della direttiva 2001/83, nessun medicinale può essere immesso in commercio senza un'AIC dell'autorità competente rilasciata in conformità alle esigenze sostanziali previste dalla citata direttiva.

71 In particolare, l'articolo 8, paragrafo 3, della direttiva 2001/83 dispone che ogni domanda sia corredata di un fascicolo completo contenente i risultati delle prove farmaceutiche, precliniche e delle sperimentazioni cliniche e l'articolo 21, paragrafo 4, di detta direttiva prevede che l'autorità nazionale competente rediga una relazione di valutazione in cui formula osservazioni in merito, in particolare, a detti risultati.

72 L'articolo 10 della direttiva 2001/83, che si applica alla procedura centralizzata sulla base dell'articolo 6, paragrafo 1, del regolamento n. 726/2004, prevede tuttavia una procedura abbreviata per la concessione dell'autorizzazione di un medicinale generico di un medicinale di riferimento, il quale è definito, al suddetto articolo 10, paragrafo 2, lettera a), come «un medicinale autorizzato a norma dell'articolo 6, ai sensi delle disposizioni dell'articolo 8[del medesimo regolamento]». Detta procedura abbreviata dispensa il richiedente dall'AIC del medicinale generico dall'obbligo di fornire i risultati delle prove farmaceutiche, precliniche e delle sperimentazioni cliniche. Tale esenzione ha lo scopo di permettere ai produttori di medicinali generici di risparmiare tempo e spese necessari a raccogliere tali dati e di evitare che

siano ripetute prove sull'uomo o sull'animale non strettamente necessarie [sentenze del 16 ottobre 2003, AstraZeneca, C-223/01, EU:C:2003:546, punto 42, e del 18 giugno 2009, Generics (UK), C-527/07, EU:C:2009:379, punto 23].

73 Orbene, la procedura abbreviata non attenua affatto le norme di sicurezza e di efficacia che i medicinali autorizzati nell'Unione devono rispettare. Pertanto, tale procedura è disponibile soltanto quando tutte le informazioni e tutti i documenti che dimostrano la sicurezza e l'efficacia del medicinale di riferimento sono e rimangono a disposizione dell'autorità competente investita della domanda di AIC del medicinale generico (sentenze del 5 ottobre 1995, Scotia Pharmaceuticals, C-440/93, EU:C:1995:307, punto 17; del 16 ottobre 2003, AstraZeneca, C-223/01, EU:C:2003:546, punto 27, e del 23 ottobre 2014, Olainfarm, C-104/13, EU:C:2014:2316, punti 25, 28 e 29). L'accesso a tali informazioni e documenti consente infatti a quest'ultima di verificare, se del caso, la sicurezza e l'efficacia del medicinale di riferimento e, di conseguenza, del medicinale generico oggetto della domanda di AIC.

74 Parimenti, qualora l'AIC del medicinale di riferimento sia stata revocata per ragioni di sicurezza o di efficacia o qualora l'autorità competente investita di una domanda di AIC di un medicinale generico disponga di indizi tali da mettere in discussione la sicurezza o l'efficacia del medicinale di riferimento, quest'ultimo può essere respinto come medicinale di riferimento (v., in tal senso, sentenza del 16 ottobre 2003, AstraZeneca, C-223/01, EU:C:2003:546, punto 45).

75 Pertanto, l'ammissibilità di un medicinale come medicinale di riferimento, ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 2, lettera a), della direttiva 2001/83, dipende dalla sua conformità ai requisiti sostanziali previsti da tale direttiva per garantire la tutela della salute pubblica. Infatti, il legislatore non ha previsto norme che obblighino un'autorità competente investita di una domanda di AIC di un medicinale generico a riconoscere l'AIC di un medicinale di riferimento precedentemente concessa da un'altra autorità competente.

76 Ciò posto, si deve constatare che la direttiva 2001/83 e il regolamento n. 726/2004 formano un quadro giuridico uniforme e armonizzato applicabile alle autorizzazioni dei medicinali, nel quale questi ultimi devono soddisfare le stesse esigenze sostanziali e possono pretendere la medesima tutela, indipendentemente dalla procedura di autorizzazione (sentenza del 15 settembre 2015, Novartis Europharm/Commissione, T-472/12, EU:T:2015:637, punti 74 e 76).

77 Poiché la Commissione e le autorità competenti degli Stati membri sono soggette alle stesse norme armonizzate, esse possono ritenere che un'AIC rilasciata da una di esse sia stata preceduta da un attento esame dei risultati delle prove farmaceutiche, precliniche e delle sperimentazioni cliniche, garantendo così una valutazione affidabile del rapporto rischio/beneficio del medicinale, conformemente alle esigenze sostanziali derivanti dal diritto dell'Unione. Ciò discende direttamente dalla finalità della procedura abbreviata di cui all'articolo 10, paragrafo 1, della direttiva 2001/83 (v. punto 72 *supra*).

78 Pertanto, la Commissione ha giustamente sostenuto di essersi potuta basare, in linea di principio, sulla conferma da essa richiesta al SUKL, in forza dell'articolo 10, paragrafo 1, terzo comma, della direttiva 2001/83, secondo cui l'AIC ceca del Precedex era stata effettivamente rilasciata.

79 Tuttavia, occorre rilevare che l'articolo 10, paragrafo 1, terzo comma, della direttiva 2001/83 autorizza l'autorità investita di una domanda di AIC di un medicinale generico, nella fattispecie la Commissione, a chiedere a quella che ha rilasciato l'autorizzazione del medicinale di riferimento di farle pervenire non solo una conferma che il medicinale di riferimento è o è stato autorizzato,

ma anche ogni altra documentazione pertinente. Come risulta dalla giurisprudenza (v. punto 73 *supra*), tale documentazione può includere i risultati delle prove farmaceutiche, precliniche e delle sperimentazioni cliniche presentati a sostegno della domanda di AIC del medicinale di riferimento nonché la valutazione dei risultati stessi effettuata dall'autorità competente.

80 Pertanto, come riconosciuto dalla Commissione nel corso delle sue difese orali e in risposta ai quesiti del Tribunale in sede di udienza, le è consentito chiedere all'autorità competente che ha rilasciato l'AIC maggiori informazioni in merito al medicinale di riferimento ed essa può altresì chiedere di avere accesso al fascicolo relativo a tale AIC, qualora sia in possesso di indizi tali da mettere in discussione il fatto che detta AIC si basi su un fascicolo che dimostri la sicurezza e l'efficacia del medicinale stesso, in conformità alle esigenze sostanziali previste dalla direttiva 2001/83.

81 Peraltro, occorre altresì ricordare che il principio di buona amministrazione, previsto all'articolo 41, paragrafo 1, della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea, al quale la ricorrente fa riferimento nell'ambito del suo terzo motivo e al quale si ricollega il dovere di diligenza, impone all'istituzione competente di esaminare in modo accurato e imparziale tutti gli elementi rilevanti della fattispecie (v., in tal senso, sentenze del 27 settembre 2012, Applied Microengineering/Commissione, T-387/09, EU:T:2012:501, punto 76 e giurisprudenza ivi citata, e del 16 settembre 2013, ATC e a./Commissione, T-333/10, EU:T:2013:451, punto 84 e giurisprudenza ivi citata).

82 Alla luce di quanto precede occorre concludere, tanto sul fondamento dell'articolo 10, paragrafi 1 e 2, della direttiva 2001/83, applicato alla procedura centralizzata sulla base dell'articolo 6, paragrafo 1, del regolamento n. 726/2004, quanto sul fondamento del principio di buona amministrazione, che, contrariamente a quanto da essa affermato, la Commissione era competente ad esaminare l'ammissibilità del Precedex come medicinale di riferimento ed era obbligata a farlo nel caso in cui le informazioni fornite dalla ricorrente prima dell'adozione della decisione impugnata fossero idonee a mettere in discussione la sua ammissibilità come medicinale di riferimento.

83 Tale conclusione non può essere smentita dai riferimenti fatti dalla Commissione e dall'interveniente alle sentenze del 16 ottobre 2008, Synthon (C-452/06, EU:C:2008:565, punto 32), del 14 marzo 2018, Astellas Pharma (C-557/16, EU:C:2018:181), nonché del 16 marzo 2023, Commissione e a./Pharmaceutical Works Polpharma (da C-438/21 P a C-440/21 P, EU:C:2023:213).

84 Invero, contrariamente a quanto sostenuto dalla Commissione e dall'interveniente, nella sua sentenza del 16 marzo 2023, Commissione e a./Pharmaceutical Works Polpharma (da C-438/21 P a C-440/21 P, EU:C:2023:213), la Corte si è limitata a valutare l'esistenza di un'AICG.

85 Del pari, deve escludersi l'applicazione per via analogica, rivendicata dalla Commissione e dall'interveniente, del principio enunciato nella sentenza del 14 marzo 2018, Astellas Pharma (C-557/16, EU:C:2018:181), secondo cui i giudici di uno Stato membro, investiti di un ricorso proposto dal titolare dell'AIC di un medicinale di riferimento contro l'AIC di un medicinale generico rilasciata dall'autorità competente di detto Stato membro, non sono competenti a verificare se l'AIC del medicinale di riferimento rilasciata in un altro Stato membro fosse conforme al diritto dell'Unione. È giocoforza constatare che tale principio, elaborato a proposito della competenza dei giudici nazionali, non è direttamente applicabile nel caso di specie.

86 Infatti, la causa che ha dato luogo alla sentenza del 14 marzo 2018, Astellas Pharma (C-557/16, EU:C:2018:181), riguarda il contesto specifico della procedura decentrata, ai sensi dell'articolo 28 della direttiva 2001/83, in cui gli Stati membri interessati dalla domanda di AIC in questione esercitano le loro competenze, in linea di principio, su un piano di parità, mentre la presente causa riguarda la procedura centralizzata, nella quale la Commissione è competente ad adottare una decisione per l'Unione. Pertanto detta sentenza riguarda, in generale, la competenza dei giudici nazionali degli Stati membri, e non quella della Commissione quale autorità competente nell'ambito di una procedura centralizzata.

87 Va inoltre respinto l'argomento della Commissione secondo cui un'applicazione per via analogica della procedura di mutuo riconoscimento, prevista all'articolo 28, paragrafi 1 e 2, della direttiva 2001/83, e della sentenza del 16 ottobre 2008, Synthon (C-452/06, EU:C:2008:565), confermerebbe l'assenza di competenza della Commissione ad esaminare l'ammissibilità del Precedex come medicinale di riferimento. Infatti, senza che sia necessario pronunciarsi sull'applicabilità di detta analogia, tale procedura e tale sentenza confermano che, quand'anche l'autorità competente investita di una domanda di AIC di un medicinale generico debba, in linea di principio, riconoscere un'AIC di un medicinale di riferimento precedentemente rilasciata da un'altra autorità competente, essa non è soggetta a tale obbligo se dispone di informazioni che mettano in discussione il fatto che detta AIC sia stata concessa sulla base di un fascicolo contenente tutte le informazioni e i documenti richiesti e che vi sia stata una rigorosa valutazione di detto fascicolo, in particolare dei risultati delle prove farmaceutiche, precliniche e delle sperimentazioni cliniche.

88 Infatti, dalla sentenza del 16 ottobre 2008, Synthon (C-452/06, EU:C:2008:565), risulta che, benché l'autorità competente di uno Stato membro, investita di una domanda di mutuo riconoscimento, debba in linea di principio riconoscere l'AIC precedentemente rilasciata dall'autorità competente di un altro Stato membro, tale obbligo è subordinato alla disponibilità di un fascicolo contenente tutte le informazioni e i documenti richiesti dall'articolo 8, paragrafo 3, della direttiva 2001/83, quali i risultati delle prove farmaceutiche, precliniche e delle sperimentazioni cliniche, e di una relazione di valutazione contenente le osservazioni dell'autorità competente relative, in particolare, ai suddetti risultati (articolo 21, paragrafo 4, della medesima direttiva).

89 Peraltro, la conclusione di cui al precedente punto 82 non può essere smentita neppure dall'argomento sollevato dalla Commissione, sostenuta dall'interveniente, secondo cui la ricorrente disponeva di altre possibilità per contestare la conformità dell'AIC ceca del Precedex e, in tale contesto, per lamentare le carenze del fascicolo allegato alla domanda di detta AIC che metterebbero in discussione l'ammissibilità del Precedex come medicinale di riferimento, quali la revoca dell'AIC ceca dal Precedex, la contestazione di quest'ultima dinanzi ai giudici cechi o la presentazione alla Commissione di una denuncia ai sensi dell'articolo 258 TFUE.

90 Infatti, la competenza della Commissione ad esaminare l'ammissibilità di un medicinale di riferimento e il suo obbligo in materia non dipendono dalle possibilità che avrebbe avuto il titolare dell'AIC del medicinale stesso di contestare in precedenza tale AIC (v. punti da 70 a 82 *supra*).

91 In ogni caso, occorre constatare che l'argomento della Commissione e dell'interveniente è erroneo.

92 A tal riguardo, in primo luogo, va rilevato che la ricorrente è divenuta titolare dell'AIC ceca del Precedex solo nel 2010 (v. punto 20 *supra*), di modo che si può concludere che essa ha chiesto la revoca di tale AIC nel più breve tempo possibile dopo averla acquisita, fermo restando che essa non poteva procedere a una siffatta domanda prima di divenire titolare dell'AIC in parola.

93 Per quanto riguarda, in secondo luogo, l'affermazione secondo cui la ricorrente avrebbe potuto contestare l'AIC ceca del Precedex dinanzi ai giudici cechi, si deve osservare che la Commissione e l'interveniente non hanno fornito alcun elemento idoneo a mettere in discussione l'affermazione della ricorrente secondo cui quest'ultima non disponeva della legittimazione ad agire contro detta AIC dinanzi ai giudici cechi.

94 Per quanto attiene, in terzo luogo, alla possibilità per la ricorrente di presentare una denuncia alla Commissione ai sensi dell'articolo 258 TFUE, è sufficiente rilevare che dal fascicolo risulta che la ricorrente ha effettivamente comunicato alla Commissione, a più riprese, le sue preoccupazioni in merito all'ammissibilità del Precedex quale medicinale di riferimento (v. punti 23, 24, 33, 35 e 44 *supra*), senza che quest'ultima abbia dato alcun seguito ai timori così espressi.

95 Da quanto precede risulta, come dichiarato al precedente punto 82, che la Commissione aveva il dovere di esaminare le presunte carenze del fascicolo allegato alla domanda dell'AIC ceca del Precedex, per il caso in cui fossero state idonee a mettere in discussione l'ammissibilità del Precedex come medicinale di riferimento.

Sugli indizi che mettono in discussione l'ammissibilità del Precedex come medicinale di riferimento

96 Nell'ambito del primo motivo, la ricorrente sostiene che il Precedex non era ammissibile come medicinale di riferimento poiché l'AIC ceca di detto medicinale non era conforme al diritto dell'Unione, segnatamente all'articolo 8, paragrafo 3, della direttiva 2001/83 e all'articolo 12, paragrafo 2, del regolamento n. 726/2004. Al riguardo, essa afferma principalmente che il fascicolo all'origine dell'AIC ceca del Precedex conteneva le stesse sperimentazioni cliniche presentate dalla Abbott presso l'EMA nel 1999 e che nessuna nuova sperimentazione clinica è stata sottoposta al SUKL al momento dell'adesione della Repubblica ceca all'Unione. La ricorrente ha comunicato tale affermazione alla Commissione ben prima dell'adozione della decisione impugnata, segnatamente inviandole una lettera in data 14 luglio 2015 (v. punto 33 *supra*) e inviando una lettera all'EMA, trasmessa in copia alla Commissione, il 5 agosto 2019 (v. punto 44 *supra*).

97 A prima vista tale affermazione, che la ricorrente ha fondato su informazioni asseritamente ricevute dalla Abbott e dal SUKL, risulta probabile considerato, da un lato, il breve periodo di circa cinque mesi trascorso tra il ritiro, da parte della Abbott, della domanda di AIC del Precedex presso l'EMA (il 16 marzo 2000) e la presentazione della domanda di AIC per lo stesso medicinale presso il SUKL (il 31 agosto 2000) e, dall'altro, il fatto che la Abbott non ha dimostrato alcuna volontà di effettuare investimenti in sperimentazioni cliniche supplementari riguardanti il Precedex (v. punti da 8 a 10 *supra*).

98 Inoltre, come dichiarato ai precedenti punti da 79 a 82, la Commissione avrebbe potuto facilmente verificare se la Abbott avesse effettivamente sottoposto le stesse sperimentazioni cliniche all'EMA e al SUKL, chiedendo a quest'ultimo di fornirle copia del fascicolo o, più in particolare, delle sperimentazioni cliniche.

99 Occorre quindi verificare se detta affermazione della ricorrente, supponendola dimostrata, sia idonea a mettere in discussione l'ammissibilità del Precedex.

100 In proposito, occorre ricordare che l'articolo 8, paragrafo 3, della direttiva 2001/83, in combinato disposto con l'allegato I della medesima, precisa le informazioni e i documenti che devono figurare nel fascicolo che accompagna una domanda di AIC. Questi ultimi includono, in particolare, i risultati delle prove farmaceutiche, precliniche e delle sperimentazioni cliniche che devono, in particolare, essere pertinenti per l'indicazione proposta e consentire il formarsi di un parere sufficientemente fondato e scientificamente valido sul rapporto rischio/beneficio del medicinale. In mancanza di dette informazioni e documenti, la domanda di AIC deve essere respinta senza che l'autorità competente abbia alcun potere discrezionale al riguardo (sentenza del 12 novembre 1996, Smith & Nephew e Primecrown, C-201/94, EU:C:1996:432, punto 30).

101 Occorre altresì notare la particolarità della presente causa rispetto alla situazione che si verifica, generalmente, nell'ambito dell'applicazione della procedura abbreviata. Se è normale che l'autorità cui è stata presentata la domanda di AIC del medicinale di riferimento sia la prima a valutare le sperimentazioni cliniche e che l'autorità competente investita della domanda di AIC del medicinale generico riprenda successivamente tale valutazione, nel caso di specie la sequenza degli eventi è invertita. Infatti, l'EMA, incaricata nel 2018 dell'esame della domanda di AIC del medicinale generico, vale a dire la Dexmedetomidina Accord, aveva già esaminato le sperimentazioni cliniche relative alla domanda di AIC del medicinale di riferimento, vale a dire il Precedex, prima che queste fossero sottoposte al SUKL (v. punti da 5 a 7 e da 39 a 49 *supra*).

102 In tale ambito, la ricorrente fa riferimento ai seguenti fatti, che non sono stati contestati dalla Commissione.

103 A seguito della domanda di AIC presentata dalla Abbott all'EMA nel 1998, il relatore e il correlatore in seno al CHMP hanno sollevato serie preoccupazioni quanto all'adeguatezza delle tre sperimentazioni cliniche presentate dalla Abbott (v. punto 7 *supra*). In particolare, secondo il CHMP, dette sperimentazioni erano insufficienti a dimostrare il rapporto rischio/beneficio del Precedex.

104 Nonostante vari tentativi della Abbott di rispondere alle preoccupazioni del CHMP, tutti i membri del comitato stesso erano dell'avviso che occorresse adottare un parere negativo e raccomandare alla Commissione di respingere la domanda della Abbott. In seguito, la Abbott ha ritirato la sua domanda nel marzo 2000, invece di attendere il suo rigetto formale (v. punto 8 *supra*).

105 In tale contesto la ricorrente ha affermato, senza essere smentita dalla Commissione, che era prassi corrente, all'epoca, che le autorità competenti incoraggiassero il richiedente di un'AIC a ritirare la sua domanda e a richiedere pareri scientifici, qualora ritenessero che la domanda stessa potesse essere respinta per ragioni sostanziali.

106 Senza che sia necessario verificare se la domanda di AIC per il Precedex debba considerarsi respinta dalla Commissione, ai sensi degli articoli 12, paragrafo 2, dei regolamenti nn. 2309/93 e 726/2004, che obbligano le autorità competenti degli Stati membri a riconoscere pienamente il rigetto di una domanda di AIC nell'ambito di una procedura centralizzata, si deve constatare che dalle raccomandazioni della Commissione nell'ambito del documento intitolato «Avviso ai richiedenti, volume 2A: Procedure di autorizzazione all'immissione in commercio - Capo 2: Mutuo riconoscimento» si evince che un fascicolo che è stato oggetto di un parere negativo del

CHMP, come quello relativo alla domanda di cui trattasi, dovrebbe essere, in linea di principio, integrato, nell'ambito dell'articolo 8, paragrafo 3, della direttiva 2001/83, con nuove sperimentazioni precliniche e cliniche per poter essere accettato.

107 Infatti, la versione delle raccomandazioni menzionate al precedente punto 106, pubblicata nel febbraio 2004, in vigore alla data di adesione della Repubblica ceca all'Unione, e quella pubblicata nel febbraio 2007, in vigore al momento dell'adozione della decisione impugnata, prevedono ciascuna, al paragrafo 2.3, che la procedura di mutuo riconoscimento a livello nazionale non possa essere applicata con riferimento a fascicoli già introdotti nell'ambito della procedura centralizzata, ma che sono stati ritirati dopo una valutazione da parte dell'EMA dei dati clinici presentati. Inoltre, dal paragrafo 2.3 della versione di tali raccomandazioni pubblicata nel febbraio 2007 risulta che un siffatto fascicolo deve essere stato integrato con nuove sperimentazioni cliniche prima di poter essere presentato come nuova domanda. Tale interpretazione delle suddette raccomandazioni, sostenuta dalla ricorrente, non è stata contestata dalla Commissione.

108 Sebbene le raccomandazioni menzionate ai precedenti punti 106 e 107 non possano modificare la portata delle disposizioni del diritto dell'Unione, occorre attribuire loro una certa importanza in quanto esse rappresentano i punti di vista armonizzati della Commissione e delle autorità competenti degli Stati membri in merito all'applicazione della direttiva 2001/83 (v., in tal senso, sentenze del 16 ottobre 2003, AstraZeneca, C-223/01, EU:C:2003:546, punto 28, e del 20 gennaio 2005, SmithKline Beecham, C-74/03, EU:C:2005:39, punto 42). Inoltre, da una giurisprudenza costante risulta che, adottando e pubblicando raccomandazioni, un'istituzione dell'Unione, quale la Commissione, si limita nell'esercizio del suo potere discrezionale e non può, in linea di principio, discostarsi da tali raccomandazioni (v., in tal senso, sentenze dell'11 settembre 2008, Germania e a./Kronofrance, C-75/05 P e C-80/05 P, EU:C:2008:482, punto 60, e del 10 novembre 2022, Commissione/Valencia Club de Fútbol, C-211/20 P, EU:C:2022:862, punto 35).

109 Pertanto, l'eventuale assenza di sperimentazioni cliniche supplementari nel fascicolo relativo all'AIC ceca del Precedex costituiva un indizio di cui la Commissione era in possesso e che metteva in discussione il fatto che detta AIC fosse basata su dati clinici che consentivano il formarsi di un parere fondato e scientificamente valido sul rapporto rischio/beneficio del medicinale stesso, come richiesto dall'articolo 8, paragrafo 3, della direttiva 2001/83, in combinato disposto con l'allegato I della medesima direttiva.

110 In tale contesto la Commissione, sostenuta dall'interveniente, osserva che, se la ricorrente fosse stata realmente del parere che il fascicolo clinico presentato dalla Abbott al SUKL fosse inadeguato, essa avrebbe potuto facilmente impedire che detto medicinale fosse qualificato come medicinale di riferimento, chiedendo semplicemente la revoca dell'AIC ceca del Precedex in ragione di preoccupazioni attinenti alla salute pubblica. Infatti, dalla sentenza del 16 ottobre 2003, AstraZeneca (C-223/01, EU:C:2003:546, punto 45), risulterebbe che un medicinale, la cui AIC sia stata revocata per una ragione siffatta, non può essere considerato un medicinale di riferimento ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 2, lettera a), della direttiva 2001/83.

111 In proposito occorre constatare, per quanto riguarda le circostanze della revoca dell'AIC ceca del Precedex nel 2010, che la natura delle preoccupazioni sollevate dal CHMP nel 1999 (v. punto 7 *supra*) implicava l'esistenza di un rischio potenziale grave per la salute pubblica ai sensi degli orientamenti relativi alla definizione di un rischio potenziale grave per la salute pubblica a norma dell'articolo 29, paragrafi 1 e 2, della direttiva 2001/83 (GU 2006, C 133, pag. 5), pubblicati dalla

Commissione. Invero, la mancanza di dati clinici che dimostrino in modo soddisfacente l'efficacia e la sicurezza del medicinale implica un rischio siffatto. In proposito, è importante ricordare che una delle obiezioni del CHMP riguardava il fatto che la popolazione di pazienti oggetto delle sperimentazioni cliniche presentate dalla Abbott non era rappresentativa di tutta la popolazione dei pazienti sottoposti a terapia intensiva, cui si riferiva l'indicazione proposta.

112 È vero che, al fine di rispondere alle preoccupazioni espresse dal CHMP, la ricorrente ha compiuto sperimentazioni cliniche supplementari tra il 2005 e il 2010 (v. punti 21, 22 e 25 *supra*). Tuttavia, è giocoforza constatare che l'indicazione del medicinale, che era oggetto di dette sperimentazioni e che è stata infine autorizzata dalla Commissione nell'ambito dell'AIC del Dexdor, riguardava solo una parte dell'indicazione autorizzata dal SUKL. Infatti, come spiegato dalla ricorrente in udienza, l'indicazione dell'AIC ceca del Precedex copriva, in sostanza, tutti i pazienti post-operatori in terapia intensiva, mentre le sperimentazioni cliniche supplementari da essa realizzate riguardavano solo un sottoinsieme specifico di detti pazienti.

113 In altri termini, quand'anche, nel 2010, la ricorrente fosse stata in possesso di dati clinici che dimostrassero l'efficacia e la sicurezza del Dexdor per l'indicazione autorizzata dalla Commissione, simili dati mancavano, e mancano ancora, per una parte dell'indicazione prevista dall'AIC ceca del Precedex.

114 La Commissione era quindi in possesso di indizi tali da mettere in discussione il fatto che l'AIC ceca del Precedex fosse basata su dati clinici pertinenti per l'indicazione proposta, come richiesto dall'articolo 8, paragrafo 3, della direttiva 2001/83, in combinato disposto con l'allegato I della medesima direttiva, e che essa non fosse stata revocata per motivi di sanità pubblica (v. punto 110 *supra*).

115 Per quanto riguarda l'affermazione della Commissione secondo cui sarebbe inesatto supporre che le preoccupazioni del CHMP siano state automaticamente riprese dal SUKL, date le diverse competenze di quest'ultimo e dell'EMA, occorre constatare che la relazione di valutazione relativa all'AIC ceca del Precedex non contiene alcun elemento proveniente da una qualsivoglia analisi delle sperimentazioni cliniche presentate dalla Abbott (v. punto 13 *supra*).

116 Infatti, come precisato dalla ricorrente, senza essere contestata dalla Commissione, e contrariamente alle EPAR redatte nell'ambito delle domande di AIC per il Dexdor e la Dexmedetomidina Accord (v. punti 28, 30 e 47 *supra*), la relazione di valutazione relativa all'AIC ceca del Precedex è rudimentale e non contiene quasi alcuna valutazione critica del fascicolo.

117 È certo vero che pareri scientifici su uno stesso fascicolo possono differire, ma la Commissione non poteva semplicemente privilegiare il parere del SUKL rispetto a quello precedentemente rilasciato dal CHMP in merito allo stesso fascicolo, senza aver verificato se il SUKL avesse effettivamente esaminato le sperimentazioni cliniche e se tale eventuale esame avesse smentito il precedente parere del CHMP.

118 Peraltro, quanto all'affermazione della Commissione secondo cui né essa stessa, né l'EMA erano in possesso della relazione di valutazione relativa all'AIC ceca del Precedex, di modo che, per quanto la riguardava, essa non era in grado di verificare l'esattezza delle affermazioni della ricorrente al riguardo, è sufficiente osservare che detta relazione è stata inviata dalla ricorrente alla Commissione e all'EMA il 5 agosto 2019 (v. punto 44 *supra*).

119 In tali circostanze, si deve concludere che la Commissione disponeva, al momento dell'adozione della decisione impugnata, di indizi tali da mettere in discussione l'ammissibilità del Precedex come medicinale di riferimento. Di conseguenza, occorre accogliere il primo motivo e annullare pertanto la decisione impugnata, senza che sia necessario esaminare gli altri motivi.

Sulle spese

120 Ai sensi dell'articolo 134, paragrafo 1, del regolamento di procedura del Tribunale, la parte soccombente è condannata alle spese se ne è stata fatta domanda. La Commissione, rimasta soccombente, dev'essere condannata alle spese, conformemente alla domanda della ricorrente.

121 Ai sensi dell'articolo 138, paragrafo 3, del regolamento di procedura, il Tribunale può ordinare che una parte interveniente, diversa da quelle indicate nei paragrafi 1 e 2 di tale articolo, si faccia carico delle proprie spese. Nella specie, occorre disporre che l'interveniente si faccia carico delle proprie spese.

Per questi motivi,

IL TRIBUNALE (Decima Sezione ampliata)

dichiara e statuisce:

1) **La decisione di esecuzione C(2020) 942 (final) della Commissione europea, del 13 febbraio 2020, recante autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «Dexmedetomidina Accord – dexmedetomidina», a norma del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio [del 31 marzo 2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali], è annullata.**

2) **La Commissione europea si farà carico delle proprie spese e di quelle sostenute dalla Orion Oyj.**

3) **L'Accord Healthcare, SL si farà carico delle proprie spese.**

Papasavvas Porchia Madise

Nihoul Verschuur

Così deciso e pronunciato a Lussemburgo il 13 novembre 2024.

Firme