

CONCLUSIONI DELL'AVVOCATO GENERALE

F.G. JACOBS

presentate l'8 luglio 2004¹

1. La questione sollevata dalla High Court of England and Wales (Queen's Bench Division) riguarda la domanda per l'immissione in commercio a livello nazionale di un medicinale ai sensi della direttiva del Parlamento e del Consiglio 6 novembre 2001, 2001/83/CE, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (in prosieguo: la «direttiva»)², nel suo testo precedente la recente modifica³.

2. Di norma, la direttiva prevede che il richiedente presenti un fascicolo completo al fine di dimostrare la sicurezza e l'efficacia del suo prodotto. Tuttavia, in deroga a tale procedura completa, la direttiva prevede altresì varie procedure abbreviate, in cui il richiedente è esonerato dal presentare certi dati, e può invece fare riferimento ai dati forniti per un altro prodotto autorizzato in precedenza. In base a una di queste procedure, così come configurata nel periodo che interessa nella fattispecie, il richiedente poteva effettuare detto riferimento laddove il suo prodotto fosse essenzialmente simile all'altro prodotto, e l'altro prodotto fosse

stato autorizzato per un determinato periodo (pari, nel caso presente, a dieci anni). In base ad un'altra di queste procedure, il richiedente poteva riferirsi parzialmente ai dati forniti per un altro prodotto, ma poteva anche presentare ulteriori «dati di riferimento» relativi a talune specifiche differenze tra i due prodotti, per il resto simili.

3. La presente causa riguarda la fluoxetina liquida, nome generico di un antidepressivo che è il principio attivo di prodotti commercializzati con il nome Prozac. L'autorizzazione all'immissione in commercio del Prozac in capsule fu ottenuta per la prima volta nel 1988, e l'autorizzazione per il Prozac liquido (che venne rilasciata sulla base di dati di riferimento aggiuntivi a quelli già forniti per le capsule) nel 1992. Nel 1999, meno di dieci anni dopo l'autorizzazione per il Prozac liquido, un produttore generico ha avanzato richiesta per l'immissione in commercio del farmaco generico fluoxetina liquida, sulla base dei dati già forniti per la precedente

1 — Lingua originale: l'inglese.

2 — GU L 311, pag. 67.

3 — Direttiva 31 marzo 2004, 2004/27/CE (GU L 136, pag. 34).

autorizzazione. La domanda è stata respinta con la motivazione che il Prozac liquido era stato autorizzato da meno di dieci anni, e che la fluoxetina liquida non era essenzialmente simile al Prozac in capsule.

esame, la direttiva è stata modificata in modo da fornire, per il futuro, una chiara risposta affermativa alla questione posta nella presente causa.

Ambito normativo

Diritto comunitario

4. Nell'ambito del procedimento generato dal ricorso contro tale rifiuto, il giudice del rinvio desidera sapere se, in base alla normativa applicabile, colui che richiede l'autorizzazione all'immissione in commercio di un nuovo medicinale (in prosieguo: il «nuovo prodotto» o il «prodotto C») possa fare riferimento ai dati presentati in riferimento ad un prodotto essenzialmente simile (in prosieguo: la «variante» o il «prodotto B») che è stato autorizzato da un tempo inferiore a quello previsto, ma che è una versione di un prodotto (in prosieguo: il «prodotto originale» o il «prodotto A») che è stato autorizzato almeno per tale periodo, nonostante il fatto che i prodotti A e B abbiano una forma farmaceutica differente o, comunque, non abbiano una similarità essenziale.

6. La direttiva codifica in un unico testo un certo numero di direttive relative ai medicinali, e recepisce le modifiche ad esse apportate. Il capo 1 del titolo III della direttiva comprende gli artt. 6-12, e si occupa dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali⁶. Successivamente al periodo che rileva la direttiva è stata più volte emendata. Rilevanti per le questioni sollevate nel presente procedimento sono le modifiche apportate dalla direttiva 2004/27/CE, esposte qui di seguito⁷.

5. La Corte si è occupata dell'interpretazione della direttiva in varie occasioni, e la questione sollevata va risolta alla luce delle sue decisioni nelle cause Generics⁴ e Novartis⁵. Dopo il periodo che rileva nella causa in

7. L'art. 6, n. 1, stabilisce che un medicinale può essere immesso in commercio in uno Stato membro solo se le autorità competenti di detto Stato membro hanno emesso un'autorizzazione all'immissione in commercio.

4 — Sentenza 3 dicembre 1998, causa C-368/96, Generics (UK) e a. (Racc. pag. I-7967).

5 — Sentenza 29 aprile 2004, causa C-106/01, Novartis (Racc. pag. I-4403).

6 — Questo capo sostituisce dunque la direttiva del Consiglio 26 gennaio 1965, 65/65/CEE, per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali (GU 1965, 22, pag. 369), e i successivi emendamenti. Le norme della direttiva rilevanti per la presente causa sono in sostanza identiche a quelle prima contenute nella direttiva 65/65/CEE, così come modificata.

7 — Nei paragrafi 38-42.

8. Gli artt. 8 e 10 prevedono varie possibili procedure per ottenere un'autorizzazione nazionale all'immissione in commercio. L'art. 8, n. 3, indica le informazioni e i documenti che devono essere presentati a sostegno di una domanda in quella che può essere definita la procedura completa. Esso prevede che tali informazioni devono essere «presentat[e] in conformità dell'allegato I» della direttiva. In conformità all'art. 8, n. 3, lett. i)⁸, il richiedente deve normalmente produrre i risultati delle prove:

«— chimico-fisiche, biologiche o microbiologiche,

— tossicologiche e farmacologiche,

— cliniche».

9. L'art. 10 prevede varie procedure alternative a quella completa, nelle quali il richiedente, in talune specifiche situazioni, può essere esentato dall'obbligo di fornire alcuni o tutti i risultati delle prove tossicologiche, farmacologiche e cliniche di regola richiesti in base all'art. 8, n. 3, lett. i), e può invece fare riferimento a dati già forniti per un altro

prodotto «di riferimento», che sia già stato autorizzato. Non viene meno l'obbligo di fornire tutti i dettagli della composizione fisico-chimica del prodotto.

10. Nel periodo che qui interessa, l'art. 10, n. 1, lett. a), prevedeva la cosiddetta procedura «abbreviata», che esonerava il richiedente dall'obbligo di produrre tutti i vari tipi di dati rilevanti, se poteva dimostrare:

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

8 — In precedenza art. 4, n. 8, della direttiva 65/65/CEE.

(...)

che il medicinale è essenzialmente analogo ad un medicinale autorizzato secondo le disposizioni comunitarie in vigore da almeno sei anni nella Comunità e in commercio nello Stato membro cui si riferisce la domanda (...) uno Stato membro può (...) estendere questo periodo a dieci anni con decisione unica concernente tutti i medicinali immessi in commercio nel suo territorio se ritiene che le esigenze della salute pubblica lo richiedano (...).

11. Nel periodo che qui interessa, un'ulteriore procedura, normalmente indicata come «abbreviata ibrida», era prevista dal comma finale dell'art. 10, n. 1, lett. a), comma conosciuto come la «riserva»:

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

12. In base alla riserva, dunque, un richiedente doveva fornire soltanto i risultati delle prove farmacologiche, tossicologiche e cliniche necessari alla luce delle differenze di impiego terapeutico, di via di somministrazione o di dosaggio rispetto agli altri medicinali commercializzati. Per il resto, il

richiedente si poteva basare sui dati relativi al prodotto di riferimento, che doveva indicare ai sensi dell'art. 10, n. 1, lett. a), sub i) o iii). I dati complementari che il richiedente doveva presentare ai sensi della riserva erano noti come «dati di riferimento».

13. Gli obiettivi alla base delle varie procedure per l'ottenimento di un'autorizzazione all'immissione in commercio risultano chiaramente dal preambolo alla direttiva. Il secondo 'considerando' chiarisce che lo scopo principale delle norme relative alla produzione, alla distribuzione e all'uso di medicinali deve essere quello di assicurare la tutela della sanità pubblica. Come risulta dal nono e dal decimo 'considerando', le procedure di cui all'art. 10, n. 1, lett. a), mirano anche ad assicurare che le ditte innovatrici non siano svantaggiate, e ad evitare la ripetizione delle prove sull'uomo o sull'animale, non motivate da un'imperiosa necessità.

La guida per i richiedenti

14. Come si è già rilevato, l'art. 8, n. 3, della direttiva richiede che le informazioni e i documenti a sostegno di una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio siano «presentati in conformità dell'allegato I».

15. Il primo paragrafo dell'introduzione a tale allegato richiede che le informazioni e i documenti che corredano una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio siano predisposti in modo da tenere conto delle indicazioni pubblicate dalla Commissione in un documento che, nel periodo rilevante, era intitolato «Le norme che disciplinano i medicinali nella Comunità europea, volume II: guida per coloro che richiedono l'autorizzazione all'immissione in commercio di farmaci per uso umano negli Stati membri della Comunità europea»⁹. Il volume II è generalmente noto come «guida per i richiedenti»¹⁰, e sarà qui di seguito indicato come tale.

16. Come chiarisce la sua introduzione, la guida per i richiedenti «è stata preparata dalla Commissione europea, sentite le autorità competenti degli Stati membri e l'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali». Essa presenta quindi le «visioni armonizzate» degli Stati membri e dell'Agenzia relativamente al «modo di soddisfare i requisiti giuridici contenuti nelle direttive e nei regolamenti». Allo stesso tempo, l'introduzione afferma che la guida «non è giuridicamente vincolante e non rappresenta necessariamente il punto di vista definitivo

della Commissione». In caso di dubbio, quindi, deve farsi riferimento alle norme comunitarie applicabili.

17. Il volume 2A della guida per i richiedenti riguarda le procedure per l'autorizzazione all'immissione in commercio. La sezione 4.2 del suo capitolo 1 tratta delle domande sulla base della procedura abbreviata. Essa è così redatta:

«The dossier of a new strength, new pharmaceutical form, new indication (called deliberately 'line extensions' see section 5.2) of an existing medicinal product from the same marketing authorisation holder based on a complete dossier is also considered as a complete dossier. An essentially similar product (informed consent or generic) can refer to the dossier of the line extension of the original medicinal product. Therefore, a line extension for a generic medicinal product can be applied for by reference to the line extension of the original medicinal product.»

⁹ — Tale titolo è stato leggermente rivisto in seguito alle modifiche all'allegato I della direttiva disposte dalla direttiva della Commissione 25 giugno 2003, 2003/63/CE (GU L 159, pag. 46).

¹⁰ — La guida per i richiedenti è regolarmente aggiornata. L'ordinanza di rinvio cita la versione datata maggio 2001. La versione più recente è datata febbraio 2004, ma non differisce in alcuno dei passaggi rilevanti nel presente procedimento.

«Il fascicolo relativo ad una nuova efficacia, ad una nuova forma farmaceutica, ad una nuova indicazione (dette deliberatamente 'estensioni della gamma', v. sezione 5.2) di un prodotto medicinale esistente dello stesso titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio basato su un fascicolo completo

è considerato un fascicolo completo. Un prodotto essenzialmente analogo (consenso consapevole o generico) può far riferimento al fascicolo dell'estensione della gamma del prodotto medicinale originale. Pertanto un'estensione della gamma per un prodotto medicinale generico può essere applicata facendo riferimento all'estensione della gamma del prodotto medicinale originale».

18. La sezione 4.2 fornisce inoltre le seguenti definizioni:

«Essential similarity: the product applied for under the abridged procedure must be essentially similar to the original/reference medicinal product. In this context the following definitions are applicable.

An original medicinal product is a medicinal product that has been authorised within the Community for not less than six or ten years. The marketing authorisation of this medicinal product is based on a complete dossier.

A reference medicinal product is a version of the original medicinal product which is marketed in the Member State for which the application is made and which is used to claim essential similarity. In this Member State the reference medicinal product can be authorised for less than six or ten years. This

reference medicinal product might be of another strength or pharmaceutical form or be approved for other indications or have other excipients than the original medicinal product.

A medicinal product used as comparison for bioequivalence study, where a bioequivalence study is applicable, is a version of the original medicinal product that is authorised within the Community. This medicinal product is normally the same as the reference medicinal product.»

«Similarità essenziale: il prodotto per cui è presentata la domanda in base alla procedura abbreviata deve essere essenzialmente simile al prodotto medicinale originale/di riferimento. In tale contesto si applicano le seguenti definizioni.

Un prodotto medicinale originale è un prodotto medicinale che è stato autorizzato nell'ambito della Comunità per non meno di 6 o 10 anni. L'autorizzazione all'immissione in commercio di questo prodotto medicinale è basata su un fascicolo completo.

Un prodotto medicinale di riferimento è la versione del prodotto medicinale originale che viene messa in commercio nello Stato membro per il quale è stata presentata la domanda e che viene utilizzato per far valere la similarità essenziale. In questo Stato membro il prodotto medicinale di riferi-

mento può essere autorizzato da meno di 6/10 anni. Questo prodotto medicinale di riferimento può avere un'efficacia diversa o una forma farmaceutica diversa o essere autorizzato per indicazioni diverse o avere eccipienti diversi rispetto al prodotto medicinale originale.

forniti in relazione a) una versione successiva del prodotto di riferimento, autorizzata meno di 6 o 10 anni prima.

Un prodotto medicinale utilizzato come confronto per studi sulla bioequivalenza, qualora sia possibile uno studio sulla bioequivalenza, è una versione del prodotto medicinale originale che è autorizzata nell'ambito della Comunità. Questo prodotto medicinale è normalmente lo stesso rispetto al prodotto medicinale di riferimento».

Il significato di «similarità essenziale»

Giurisprudenza comunitaria

19. La Corte di giustizia si è occupata in più occasioni delle norme che, nel periodo a cui si riferisce il presente procedimento, erano contenute nell'art. 10, n. 1, lett. a), in particolare nelle cause *Generics* e *Novartis*¹¹. Tali cause hanno gettato luce sulla nozione di similarità essenziale, sul funzionamento della procedura abbreviata ibrida disciplinata nella riserva e sulle circostanze nelle quali un richiedente, ai sensi dell'art. 10, n. 1, lett. a), sub iii), può affermare la similarità essenziale con (e basarsi sui dati

20. La Corte ha affermato nella sentenza *Generics*¹², e confermato nella sentenza *Novartis*¹³, che una specialità medicinale è essenzialmente simile ad un'altra «quando soddisfa i criteri dell'identità della composizione qualitativa e quantitativa in principi attivi, dell'identità della forma farmaceutica e della bioequivalenza, a condizione che non appaia, con riferimento alle conoscenze scientifiche, che essa presenta differenze significative rispetto alla specialità originale per quanto riguarda la sicurezza o l'efficacia».

21. Per quanto riguarda il significato di «forma farmaceutica» ai fini di tale verifica, la Corte ha rilevato, nella sentenza *Novartis*, che «occorre tener conto, ai fini della determinazione della forma farmaceutica di un medicinale, della forma in cui quest'ultimo è presentato e della forma in cui esso

¹² — Punti 31-37 e dispositivo.

¹³ — Punti 28 e 33.

¹¹ — Citate alle note 4 e 5.

viene somministrato, inclusa la forma fisica»¹⁴

riferimento sia stato autorizzato nella Comunità da non meno di sei o dieci anni e sia commercializzato nello Stato membro per il quale l'autorizzazione è richiesta)¹⁵.

La procedura abbreviata ibrida

22. Come per il caso della procedura abbreviata, la riserva consente chiaramente di basarsi in una certa misura su dati già forniti per un prodotto di riferimento, ma richiede ulteriori dati di riferimento nel caso di una differenza di impiego terapeutico, di via di somministrazione o di dosaggio tra il prodotto di riferimento e il nuovo prodotto al quale la domanda si riferisce.

24. La Corte ha inoltre considerato che nella procedura abbreviata ibrida, a differenza che nella procedura abbreviata, il prodotto per il quale si chiede l'autorizzazione non debba in ogni caso essere essenzialmente simile al prodotto di riferimento.

25. La Corte ha osservato che, se fosse richiesta una similarità essenziale, la riserva sarebbe di ben scarsa utilità nel caso di medicinali da somministrarsi per vie o in dosaggi differenti da quelli di altri medicinali sul mercato, visto che i primi non sono di regola bioequivalenti rispetto ai secondi¹⁶.

23. Nella sentenza Novartis la Corte ha affermato che la riserva può essere utilizzata sia in connessione con l'art. 10, n. 1, lett. a), sub i) (nel caso in cui il prodotto di riferimento sia stato autorizzato nello Stato interessato dalla domanda, e sia stato ottenuto il consenso del responsabile della commercializzazione del prodotto di riferimento), sia in connessione con l'art. 10, n. 1, lett. a), sub iii) (nel caso in cui il prodotto di

26. La Corte ha pertanto rilevato che, in base alla riserva, può essere avanzata richiesta di autorizzazione all'immissione in com-

14 — Punto 42 e dispositivo.

15 — Punto 47 e dispositivo.

16 — Punti 51 e 52. Due prodotti sono bioequivalenti rispetto ad un terzo quando hanno la stessa biodisponibilità, ovvero sono assimilati dal corpo e trasferiti nel loro punto di efficacia con la stessa rapidità e nella medesima quantità.

mercio con riferimento ad un medicinale autorizzato, purché il prodotto per il quale si chiede l'autorizzazione sia essenzialmente simile a quello autorizzato, salve eventuali differenze consentite dalla riserva¹⁷.

La possibilità di fare riferimento a dati forniti per una variante del prodotto originale

27. Nella sentenza *Generics* la Corte ha affermato che, ai sensi dell'art. 10, n. 1, lett. a), sub iii), un nuovo medicinale, essenzialmente simile ad un altro che sia già stato autorizzato da non meno di sei o dieci anni nella Comunità e che sia in vendita nello Stato membro per cui è richiesta l'autorizzazione, può essere autorizzato per tutte le indicazioni terapeutiche, le forme di dosaggio, le dosi e le posologie già autorizzate per il prodotto di riferimento, comprese quelle autorizzate da meno di sei o dieci anni¹⁸.

28. La sentenza *Generics* ha pertanto chiarito che, in certi casi, un richiedente può basarsi non solo sui dati forniti, non meno di sei o dieci anni prima, per ottenere la prima autorizzazione per un prodotto di riferi-

mento, ma anche su dati forniti in seguito, anche da meno di sei o dieci anni, per ottenere l'autorizzazione di varianti del prodotto di riferimento.

29. La sentenza *Generics* è stata variamente interpretata. Secondo un'interpretazione, un richiedente avrebbe dovuto dimostrare non solo che il suo prodotto era essenzialmente simile alla variante del prodotto di riferimento, ma anche che il prodotto originale e la sua variante erano tra loro essenzialmente simili.

30. Il problema, seguendo tale interpretazione, comportava che, sulla base della definizione di similarità essenziale adottata dalla Corte, molte delle variazioni indicate nella sentenza *Generics* avrebbero senza dubbio prodotto varianti non essenzialmente simili ai relativi prodotti originari.

31. L'opinione prevalente tra le autorità nazionali e comunitarie, riflessa nella guida per i richiedenti, era che la sentenza *Generics* andasse interpretata nel senso di consentire, a chi richiedesse un'autorizzazione per un nuovo prodotto ai sensi dell'art. 10, n. 1, lett. a), sub iii), di fare riferimento, nei casi indicati nella sentenza, ai dati presentati per

17 — Punto 55 e dispositivo.

18 — Punti 53, 56 e dispositivo.

una variante del prodotto originale anche se la variante stessa non fosse essenzialmente simile al prodotto originale, purché il nuovo prodotto fosse essenzialmente simile alla variante.

32. Nella sentenza Novartis la Corte ha sviluppato la propria interpretazione dell'art. 10, n. 1, lett. a), sub iii), data nella sentenza Generics.

33. In primo luogo, la Corte ha chiarito che, per poter fare riferimento ai dati forniti per la variante, non è sempre necessaria la similarità essenziale tra il prodotto originario e la sua variante. In caso contrario, i casi di possibile effettivo utilizzo di tale riferimento si sarebbero in effetti ridotti a quelli di nuove indicazioni terapeutiche, visto il probabile impatto di altri tipi di cambiamenti sulla biodisponibilità, uno dei criteri della similarità essenziale¹⁹.

34. In secondo luogo, la Corte è tornata sui tipi di variazione tra il prodotto originario e la sua variante che consentono di fare riferimento ai dati della variante.

35. Essa ha rilevato che un richiedente può basarsi su tali dati in tutti i casi in cui il prodotto originale e la sua variante differiscano per uno degli aspetti indicati nella riserva, e cioè nell'impiego terapeutico, nelle vie di somministrazione o nel dosaggio²⁰. La Corte ha spiegato che:

«alla luce della riserva, un simile medicinale costituisce uno sviluppo del medicinale originale o di riferimento così come un medicinale destinato ad un impiego terapeutico diverso rispetto al medicinale originale o di riferimento»²¹.

36. La Corte ha chiarito che i criteri esplicitamente indicati nella riserva non esauriscono tuttavia i casi in cui la variante può andare al di là della similarità essenziale con il prodotto originale senza per questo godere di un periodo addizionale di esclusività dei dati.

37. Più precisamente, la Corte ha ritenuto che quando i prodotti A e B sono essenzialmente simili, tranne che per la loro differente biodisponibilità, chi richiede l'autorizzazione all'immissione in commercio per il prodotto

19 — Punti 61-64.

20 — Punti 57-59.

21 — Punto 60.

C può comunque basarsi sui dati forniti per il prodotto B²². La Corte ha argomentato come segue:

«(...) se il richiedente un'[autorizzazione all'immissione in commercio] del prodotto C (...) può rinviare alla documentazione (...) relativa al prodotto B, (...) essenzialmente simile [al prodotto A] (...) ad eccezione, eventualmente, della via di somministrazione o del dosaggio, poiché le differenze su questi due ultimi punti implicano in genere che i prodotti A e B non siano bioequivalenti (...) a fortiori lo stesso richiedente deve poter fare altrettanto qualora i prodotti A e B differiscano solo per la loro diversa biodisponibilità, mentre la via di somministrazione e il dosaggio degli stessi restano invariati»²³.

Successive modifiche della direttiva

38. È utile tenere in considerazione, anche se sono successive al periodo che qui interessa, talune modifiche della direttiva introdotte dalla direttiva 2004/27/CE²⁴. L'art. 1, n. 5, di essa aggiunge all'art. 6, n. 1, della direttiva il seguente comma:

«Quando per un medicinale è stata rilasciata una autorizzazione iniziale all'immissione in commercio ai sensi del primo comma, ogni ulteriore dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e presentazione, nonché le variazioni ed estensioni sono parimenti autorizzati ai sensi del primo comma o sono inclusi nell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale. Tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio in questione sono considerate facenti parte della stessa autorizzazione all'immissione in commercio globale, in particolare ai fini dell'applicazione dell'articolo 10, paragrafo 1».

39. L'art. 1, n. 8, della direttiva 2004/27/CE sostituisce il precedente testo dell'art. 10 con un nuovo insieme di disposizioni. L'art. 10, n. 1, contiene ora una versione rivista della procedura abbreviata precedentemente disciplinata nell'art. 10, n. 1, lett. a), sub iii). Il concetto di similarità essenziale è stato sostituito dalla necessità per i richiedenti di dimostrare che il loro prodotto è un medicinale generico di un medicinale di riferimento che è stato autorizzato per almeno otto anni.

40. Un medicinale generico è, secondo l'art. 10, n. 2, lett. b), «un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferi-

22 — Punto 67 e dispositivo.

23 — Punto 66.

24 — Cit. alla nota 3.

mento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità».

Diritto nazionale

41. L'art. 10, n. 3, della direttiva disciplina una variante della procedura abbreviata ibrida. Esso stabilisce quanto segue:

«se il medicinale non rientra nella definizione di medicinale generico di cui al paragrafo 2, lettera b), o se non è possibile dimostrare la bioequivalenza con studi di biodisponibilità, oppure in caso di cambiamenti della o delle sostanze attive, delle indicazioni terapeutiche, del dosaggio, della forma farmaceutica o della via di somministrazione rispetto a quelli del medicinale di riferimento, sono forniti i risultati delle prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche appropriate».

42. Da queste modifiche risulta che ora la direttiva esplicitamente consente l'autorizzazione di un nuovo prodotto che sia il generico di (cioè essenzialmente simile a) una variante di un prodotto originario autorizzata per il periodo richiesto e differente dal prodotto originario per la forma farmaceutica. Ai sensi dell'art. 6, n. 1, secondo comma, della direttiva, i dati forniti per la variante devono essere considerati, ai fini dell'applicazione dell'art. 10, n. 1, come parte dell'iniziale autorizzazione al commercio.

43. Nel Regno Unito l'autorità per il rilascio delle autorizzazioni costituita dal Medicines Act del 1968 è indicata quale autorità competente per gli scopi della direttiva. Essa agisce, sotto il profilo amministrativo, tramite un organismo esecutivo del Department of Health, organismo che nel periodo che qui interessa era la Medicines Control Agency (la «MCA»). Il regno Unito ha esercitato l'opzione, ai sensi dell'art. 10, n. 1, lett. a), sub iii), di estendere da sei a dieci anni il periodo indicato da tale disposizione.

Fatti

44. Nella presente causa, l'Approved Prescription Services Limited (l'«APS»), un produttore di medicinali generici avente sede nel Regno Unito, impugna una decisione della MCA che ha negato la possibilità di utilizzare la procedura abbreviata, al tempo contenuta nell'art. 10, n. 1, lett. a), sub iii), della direttiva, per la sua richiesta di un'autorizzazione all'immissione in commercio.

45. Nell'ottobre 1999, l'APS ha avanzato richiesta alla MCA per immettere in com-

mercio fluoxetina liquida 20 mg/5ml, nome generico di un medicinale antidepressivo.

Lilly ha riconosciuto che il Prozac liquido non era essenzialmente simile al Prozac in capsule, a causa della diversa forma farmaceutica, ed ha fornito dati di riferimento per dimostrare la bioequivalenza dei due prodotti.

46. L'APS ha tentato di utilizzare la procedura abbreviata ai sensi dell'art. 10, n. 1, lett. a), sub iii), sulla base della considerazione che il prodotto era essenzialmente simile al Prozac liquido. Prozac liquido è la denominazione registrata per il prodotto dell'azienda farmaceutica Eli Lilly che contiene fluoxetina quale principio attivo.

47. Nella propria richiesta l'APS ha indicato come data della prima autorizzazione al commercio per il prodotto di riferimento il 25 novembre 1988. Questa è la data in cui è stato autorizzato nel Regno Unito il Prozac in capsule, il primo prodotto avente come principio attivo la fluoxetina ad ottenere tale autorizzazione.

49. La MCA ha ritenuto che l'APS non potesse utilizzare il Prozac liquido come prodotto di riferimento ai fini dell'art. 10, n. 1, lett. a), sub iii), in quanto, al momento della richiesta dell'APS, esso era stato autorizzato da meno di dieci anni. Ad APS è stato pertanto richiesto di modificare la propria richiesta indicando come prodotto di riferimento il Prozac in capsule, il primo prodotto contenente fluoxetina, che era stato autorizzato da oltre dieci anni. Poiché il Prozac in capsule non è essenzialmente simile alla fluoxetina liquida, l'APS avrebbe dovuto utilizzare la procedura abbreviata ibrida, e presentare dati di riferimento, nella specie uno studio sulla bioequivalenza dei due prodotti.

48. Il Prozac liquido è stato autorizzato per la prima volta nella Comunità il 14 ottobre 1992 in Danimarca, ed ha ottenuto l'autorizzazione per il Regno Unito il 28 ottobre 1992, in seguito ad una richiesta effettuata da Eli Lilly seguendo la procedura abbreviata ibrida, sulla base delle norme che poi sarebbero divenute l'art. 10, n. 1, lett. a), sub i) e la riserva. Il prodotto di riferimento per la richiesta è stato il Prozac in capsule. Eli

Causa principale e questioni pregiudiziali

50. L'APS ha impugnato di fronte alla High Court la decisione con cui la MCA ha negato

la possibilità di presentare la richiesta per l'immissione in commercio della fluoxetina liquida secondo la procedura abbreviata ex art. 10, n. 1, lett. a), sub iii), della direttiva. Citando la sentenza della Corte nella causa Generics e la guida per i richiedenti, l'APS ha sostenuto di fronte al giudice nazionale di poter fare riferimento ai dati forniti per il Prozac liquido.

51. La High Court ha deciso di sospendere la causa principale, e di sottoporre alla Corte di giustizia la seguente questione:

«Se una domanda di [AIC] per un medicinale C possa essere validamente presentata in base all'art. 10, n. 1, lett. a), sub iii), primo comma, della direttiva 2001/83/CE, qualora con la domanda si cerchi di dimostrare che il prodotto C è essenzialmente analogo a un altro prodotto, il prodotto B, in circostanze in cui:

- il prodotto B è collegato a un medicinale originale A, in quanto il prodotto B è stato autorizzato come una “estensione della gamma” del prodotto A, ma ha una forma farmaceutica diversa rispetto al prodotto A o non è, sotto altri aspetti,

“essenzialmente analogo” al prodotto A ai sensi dell'art. 10, n. 1, lett. a), sub iii); e

- è stata autorizzata l'immissione in commercio nella Comunità del prodotto A da un periodo superiore a quello di sei/dieci anni previsto nell'art. 10, n. 1, lett. a), sub iii); e il prodotto A è stato autorizzato per l'immissione in commercio nella Comunità da più del periodo di sei/dieci anni previsto nell'art. 10, n. 1, lett. a), iii); e
- è stata autorizzata l'immissione in commercio del prodotto B da un periodo inferiore a quello di sei/dieci anni previsto nell'art. 10, n. 1, lett. a), sub iii)».

52. Il riferimento al primo comma dell'art. 10, n. 1, lett. a), sub iii), è verosimilmente inteso a chiarire che la questione riguarda solo la procedura abbreviata, e non la procedura abbreviata ibrida contenuta nella riserva. È ora però chiaro, sulla base della sentenza Novartis, che la riserva non faceva parte dell'art. 10, n. 1, lett. a), sub iii), ma andava riferita invece all'art. 10, n. 1, lett. a) nella sua interezza.

53. Hanno presentato osservazioni scritte alla Corte l'APS, Eli Lilly, i governi di Danimarca, Francia, Paesi Bassi e Regno Unito, oltre alla Commissione. L'APS, i

governi di Danimarca e Regno Unito e la Commissione hanno presentato conclusioni orali in udienza.

Valutazione

54. Dalle osservazioni proposte in udienza si ricavano tre distinti punti di vista.

55. In primo luogo, l'APS, la Commissione e i governi danese, francese e olandese ritengono che, a sostegno della richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio di un prodotto C, effettuata in base alla procedura abbreviata ai sensi dell'art. 10, n. 1, lett. a), sub iii), possa farsi riferimento ai dati forniti per un prodotto B essenzialmente simile, laddove il prodotto B sia una nuova forma farmaceutica del prodotto A, e il prodotto A sia stato autorizzato per il necessario periodo di sei/dieci anni. Essi propongono dunque una risposta affermativa alla questione sollevata.

56. In secondo luogo, nelle loro osservazioni scritte, presentate prima che la Corte emet-

tesse la propria decisione nella causa Novartis²⁵, Eli Lilly e il governo britannico sostengono, invece, che chi richiede l'autorizzazione all'immissione in commercio di un prodotto C ai sensi dell'art. 10, n. 1, lett. a), sub iii), deve dimostrare, per poter fare riferimento ai dati del prodotto B, la similarità essenziale del prodotto C tanto rispetto al prodotto A (il prodotto originario, autorizzato almeno per sei o dieci anni) che al prodotto B (una variante o estensione della gamma del prodotto A). Seguendo tale impostazione, la risposta alla questione sollevata dovrebbe essere negativa.

57. In terzo luogo, all'udienza il governo britannico ha modificato il proprio punto di vista alla luce della sentenza Novartis. Esso ha riconosciuto che, a sostegno della domanda relativa al prodotto C, si possa fare riferimento ai dati del prodotto B, nonostante una differenza di forma farmaceutica tra A e B. Tuttavia, esso ha sostenuto che la richiesta per il prodotto C dovrebbe essere effettuata secondo la procedura abbreviata ibrida prevista dalla riserva. Esso ha pertanto tenuto ferma la sua proposta di una risposta negativa alla questione sollevata, che fa riferimento alla procedura abbreviata prevista, nel periodo che qui interessa, dall'art. 10, n. 1, lett. a), sub iii).

58. Ritengo che il primo punto di vista, sostenuto dall'APS, dalla Commissione e dai governi danese, francese e olandese, sia quello corretto.

25 — Cit. alla nota 5.

59. Dopo la sentenza Novartis è ora chiaro che, in certi casi, si può fare riferimento ai dati proposti per una variante di un prodotto originale, laddove il prodotto originale sia stato autorizzato per il periodo prescritto, anche se così non è per la variante²⁶. Pertanto, il punto di vista assunto da Eli Lilly e dal governo britannico nelle loro osservazioni scritte non può più essere sostenuto.

questione, che, a sostegno della richiesta per il prodotto C, si possa fare riferimento ai dati del prodotto B quando i prodotti A e B differiscono nella loro forma farmaceutica.

62. Per svariate ragioni, ritengo che tale conclusione sia corretta.

60. Restano da considerare due questioni. La prima è se tale riferimento sia possibile nel caso in cui la differenza tra i prodotti A e B riguardi la loro forma farmaceutica. La seconda è se la richiesta possa essere effettuata ex art. 10, n. 1, lett. a), sub iii), come ritengono l'APS, la Commissione e i governi danese, francese e olandese, oppure debba avvenire sulla base della riserva.

61. Tutte le parti, tranne Eli Lilly (che non ha svolto ulteriori osservazioni dopo la sentenza della Corte nella causa Novartis), sostengono ora, per quanto riguarda la prima

63. In primo luogo, non è chiaro se vi è differenza tra la forma farmaceutica e la forma di dosaggio, che è specificamente indicata nella sentenza Generics come una delle variazioni che non richiedono un periodo aggiuntivo di esclusività dei dati²⁷. Sia Eli Lilly che la Commissione sostengono che «forma di dosaggio» non è che un modo arcano per indicare la «forma farmaceutica». Anche la guida per i richiedenti sostiene lo stesso²⁸. Si può pertanto ritenere che la questione in esame sia già stata risolta dalla Corte nella sentenza Generics. Il passo in cui la Corte sostiene la necessità di dimostrare la similarità essenziale deve intendersi, alla luce della sentenza Novartis, nel senso che la similarità essenziale deve sussistere tra i prodotti B e C, e non tra i prodotti A e B.

26 — Sentenza cit. alla nota 5 (punti 61 e 62).

27 — Sentenza cit. alla nota 4 (punto 56).

28 — Volume 2A, cap. 1, sezione 4.2.2.

64. In secondo luogo, comunque, sulla base della sentenza Novartis²⁹ è chiaro che le differenze indicate esplicitamente nella riserva non sono le sole che possono distinguere due prodotti A e B senza escludere la possibilità, per chi effettui una richiesta per il prodotto C, di basarsi sui dati del prodotto B.

65. Nella sentenza Novartis la Corte ha specificamente confermato che il riferimento ai dati del prodotto B è consentito quando i prodotti A e B non sono bioequivalenti, anche se la diversa biodisponibilità non è la conseguenza di una delle variazioni indicate nella riserva³⁰.

66. La Corte ha rilevato che, se un richiedente può riferirsi a dati relativi ad un prodotto-variante che si differenzia dall'originale di riferimento per la via di somministrazione o il dosaggio, considerando che la differenza sotto tali profili implica generalmente che i prodotti A e B non siano bioequivalenti, deve a fortiori poterlo fare nel caso in cui il prodotto originario e la variante siano distinguibili solo per la diversa biodisponibilità, anche se la via di somministrazione resta la medesima³¹.

67. Mi sembra che, come ha sostenuto l'APS all'udienza, lo stesso ragionamento si possa applicare, per analogia, al caso di un cambiamento di forma farmaceutica. Un cambiamento nella via di somministrazione rappresenta uno sviluppo del prodotto originale o di riferimento, cosicché i dati presentati per una simile variante possono essere utilizzati da un nuovo richiedente che faccia riferimento al prodotto originario. Un simile cambiamento comporterà di regola anche un cambiamento di forma farmaceutica. Perciò, secondo quanto ha affermato la Corte nella sentenza Novartis, un richiedente dovrà, a fortiori, poter fare riferimento a dati relativi al prodotto B nel caso in cui i prodotti A e B siano distinguibili solo per la loro forma farmaceutica, anche se la via di somministrazione rimane la stessa.

68. In terzo luogo, più d'una tra le parti sostiene che il fatto che il prodotto derivante dallo sviluppo del medicinale di riferimento differisca nella forma farmaceutica non ha necessariamente una relazione con il costo o con la difficoltà di tale sviluppo. Nella sentenza Novartis la Corte ha ritenuto tale elemento rilevante quando ha concluso che, per potersi riferire ai dati del prodotto B, non era sempre necessaria una similarità essenziale tra i prodotti A e B³².

29 — Punti 65-66.

30 — Punto 67.

31 — Punto 66.

32 — Punto 62.

69. Infine, la guida per i richiedenti individua la forma farmaceutica come una delle variazioni che possono esistere tra un prodotto originale e ciò che essa indica come «prodotto di riferimento» o «estensione della gamma» del prodotto originale. Essa afferma che un tale prodotto può essere utilizzato da un richiedente per sostenere la similarità essenziale anche se esso è stato autorizzato da meno di sei o dieci anni, purché il prodotto originale sia stato autorizzato da almeno tale periodo di tempo.

70. È indubbio che la guida per i richiedenti non ha forza legale, nel senso che essa non è, di per sé, giuridicamente vincolante. Di certo essa non potrebbe essere utilizzata a sostegno di una tesi chiaramente contrastante con la direttiva. Ad essa però, a mio giudizio, va riconosciuto un certo peso ai fini dell'interpretazione della direttiva.

71. In un settore tecnicamente complesso mi sembra ragionevole considerare attentamente un documento che rappresenta le interpretazioni armonizzate della Commissione e delle autorità competenti degli Stati membri circa il modo in cui la normativa comunitaria può essere concretamente attuata. La direttiva stessa richiede che le richieste siano presentate tenendo conto della guida³³.

72. Inoltre, la Corte ha sottolineato l'importanza di garantire nei vari Stati membri una gestione uniforme delle autorizzazioni all'immissione in commercio³⁴. Sotto tale profilo, la guida per i richiedenti può chiaramente avere un ruolo importante.

73. Non suscita pertanto stupore il fatto che la Corte, per interpretare la direttiva, abbia in passato fatto più volte riferimento alla guida per i richiedenti³⁵.

74. L'ultima questione da chiarire è se un richiedente che intenda riferirsi ai dati del prodotto B debba procedere ai sensi della riserva (come sostiene il governo del Regno Unito) o invece possa utilizzare la procedura abbreviata ex art. 10, n. 1, lett. a), sub iii), come sostengono l'APS, la Commissione e i governi danese, francese e olandese.

75. Il problema mi sembra puramente formale. Non ritengo infatti che il governo del Regno Unito sostenga che, seguendo la procedura prevista dalla riserva, un richiedente che si fondasse sulla similarità essen-

34 — V., ad esempio., sentenza Generics, cit. alla nota 4 (punti 48 e 50).

35 — V., ad esempio, sentenze Generics, cit. alla nota 4 (punto 31), e Novartis, cit. alla nota 5 (punto 53).

33 — V. supra, paragrafi 14 e 15.

ziale tra il suo prodotto e il prodotto B dovrebbe fornire dati ulteriori: la questione, dunque, è soltanto di forma.

76. Il governo del Regno Unito basa la propria tesi circa la necessità di seguire la riserva sulla sua interpretazione della sentenza Novartis.

77. È vero che, nella sentenza Novartis, la richiesta oggetto del procedimento principale era stata avanzata sulla base della procedura abbreviata ibrida³⁶. È anche vero che, nei passaggi fondamentali della decisione, la Corte argomenta intorno alla riserva³⁷.

78. Tuttavia, le conclusioni raggiunte dalla Corte nella sentenza Novartis rispetto alle prime due questioni non possono, a mio parere, essere considerate come limitate alla riserva.

79. Va osservato che le prime due questioni sottoposte alla Corte nella causa Novartis

non nominavano la riserva, ma erano invece formulate sulla base della norma che è poi divenuta l'art. 10, n. 1, lett. a), sub iii).

80. Inoltre, nella sua analisi di tali questioni, la Corte ha fatto riferimento alla riserva solo quale base per individuare i tipi di differenza tra i prodotti A e B che permettono di considerare il prodotto B quale legittimo sviluppo del prodotto A.

81. L'analisi della Corte si è invece concentrata sul significato di «medicinale» ai fini dell'art. 10, n. 1, lett. a), sub iii). La Corte ha affermato che le varianti di un medicinale che differiscono da esso sotto i vari profili indicati non sono sufficientemente diverse per poter essere considerate quali prodotti del tutto nuovi, aventi in quanto tali diritto ad un proprio periodo aggiuntivo di esclusività dei dati³⁸.

82. Non vi è dunque nulla, nell'analisi svolta dalla Corte nella sentenza Novartis, che

36 — Punto 16 della sentenza.

37 — Punto 60.

38 — Punto 60.

faccia ritenere che essa si riferisca solo alle richieste avanzate sulla base della riserva.

stati sottoposti ad un'autorità competente almeno sei o dieci anni prima. È piuttosto il *prodotto* che deve essere stato autorizzato almeno per tale periodo.

83. Al contrario, vi sono buone ragioni per non pretendere che una richiesta relativa al prodotto C sia effettuata sulla base della riserva. La riserva opera in casi in cui sono richiesti dati di riferimento a causa di una differenza tra il nuovo prodotto e il prodotto o i prodotti precedenti ai cui dati si fa rinvio. Quando il prodotto C è indicato come essenzialmente simile al prodotto B, che è una variante del prodotto A, non sono richiesti ulteriori dati. Non vi è pertanto alcuna necessità di procedere secondo la riserva.

86. Osservo che l'approccio che ho seguito qui perviene ad un risultato che è ora esplicitamente richiesto dalla direttiva, così come di recente modificata³⁹. Chiaramente, le versioni precedenti della direttiva devono essere interpretate in modo indipendente da tali successivi sviluppi. Tuttavia, mi conforta il fatto che l'interpretazione da me suggerita per le norme precedentemente vigenti sia stata di recente esplicitamente riconfermata dalla normativa comunitaria.

84. L'interpretazione che la Corte ha dato all'art. 10, n. 1, lett. a), sub iii) è, a mio parere, in piena armonia con il testo di tale norma. Il richiedente deve sempre dimostrare sia la similarità essenziale rispetto all'una o all'altra forma del prodotto di riferimento, sia il fatto che tale prodotto è stato autorizzato nella Comunità da almeno sei o dieci anni.

87. Per tutte le ragioni sopra indicate, ritengo pertanto che si debba consentire a chi richiede un'autorizzazione per il prodotto C di fare riferimento, ai sensi dell'art. 10, n. 1, lett. a), sub iii), ai dati forniti a sostegno di un prodotto B ad esso essenzialmente simile, il quale sia lo sviluppo di un ulteriore prodotto A — autorizzato per il periodo richiesto — dal quale differisca per la forma farmaceutica.

85. L'art. 10, n. 1, lett. a), sub iii), non afferma in nessun punto che i dati a cui si fa riferimento in una richiesta devono essere

39 — V. *supra*, paragrafi 38-42.

Conclusione

88. Propongo quindi alla Corte di risolvere la questione pregiudiziale posta dalla High Court of England and Wales (Queen's Bench Division) nel modo seguente:

Una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale C può essere effettuata, ai sensi dell'art. 10, n. 1, lett. a), sub iii), della direttiva 2001/83/CE, senza necessità di fornire ulteriori dati ai sensi dell'ultimo comma dell'art. 10, n. 1, lett. a), nel caso in cui la richiesta intenda dimostrare che il nuovo prodotto (il prodotto C) è essenzialmente simile ad un altro prodotto (il prodotto B), laddove:

- il prodotto B è una nuova forma farmaceutica di un altro prodotto (il prodotto A), anche se non è essenzialmente simile al prodotto A ai sensi dell'art. 10, n. 1, lett. a), sub iii); e
- il prodotto A, ma non il prodotto B, è stato autorizzato per il commercio nella Comunità almeno per il periodo di sei o dieci anni previsto dall'art. 10, n. 1, lett. a), sub iii).