

Causa C-118/24**Sintesi della domanda di pronuncia pregiudiziale ai sensi dell'articolo 98, paragrafo 1, del regolamento di procedura della Corte di giustizia****Data di deposito:**

14 febbraio 2024

Giudice del rinvio:

Conseil d'État (Francia)

Data della decisione di rinvio:

1° febbraio 2024

Ricorrenti:

EG Labo Laboratoires Eurogenerics SAS

Theramex France SAS

Convenuti:

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

Biogaran SAS

1. Oggetto della controversia

- 1 Il 10 giugno 2003 la Commissione europea ha rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio al laboratorio Eli Lilly Nederland B.V per la specialità Forstéo 20 microgrammi/80 microlitri, soluzione iniettabile in penna preriempita, specialità biologica indicata nel trattamento dell'osteoporosi.
- 2 Il 31 gennaio 2019 la società Biogaran ha depositato, sulla base dell'articolo 10, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio per la specialità Tériparatide Biogaran 20 microgrammi/80 microlitri, soluzione iniettabile in penna preriempita, prodotta tramite sintesi chimica, designando la Germania come Stato di riferimento nell'ambito di una procedura decentrata.

- 3 Con decisione del 1° settembre 2020, il direttore generale dell'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Agenzia nazionale per la sicurezza dei medicinali e dei prodotti sanitari) ha rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio per la specialità Téríparatide Biogaran e l'ha identificata come generico della specialità Forstéo; in seguito, con decisione del 10 novembre 2020, ha creato un gruppo generico la cui specialità di riferimento è Forstéo e la cui specialità generica è Téríparatide Biogaran.
- 4 I laboratori EG Labo Laboratoires Eurogenerics e Theramex France gestiscono rispettivamente i medicinali Movymia e Livogiva, che sono biosimilari di Forstéo e dispongono ciascuno di un'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dalla Commissione europea.
- 5 Questi due laboratori chiedono l'annullamento delle suddette decisioni del direttore generale dell'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Il laboratorio EG Labo Laboratoires Eurogenerics chiede altresì l'annullamento di due pareri con i quali il Comité économique des produits de santé (Comitato economico dei prodotti sanitari) ha fissato il prezzo ex factory e il prezzo al pubblico della specialità Téríparatide Biogaran, da un lato, e della specialità Movymia, dall'altro.
- 6 Il Conseil d'État (Consiglio di Stato, Francia) è investito di tali ricorsi di annullamento.

2. Disposizioni di diritto dell'Unione richiamate

Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano

- 7 L'articolo 8 prevede che, al di fuori della procedura di rilascio di un'autorizzazione all'immissione in commercio da parte della Commissione europea, le domande di autorizzazione all'immissione in commercio devono essere presentate alle autorità nazionali competenti e corredate delle informazioni e dei documenti elencati in tale articolo e nell'allegato I della direttiva, in particolare i risultati delle prove farmaceutiche e precliniche e delle sperimentazioni cliniche.
- 8 L'articolo 10 stabilisce che:

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

(...)

2. Ai fini del presente articolo si intende per:

(...)

b) “*medicinale generico*”: un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità. (...) Non è necessario richiedere al richiedente studi di biodisponibilità se egli può provare che il medicinale generico soddisfa i criteri pertinenti definiti nelle appropriate linee direttrici dettagliate.

3. 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.

4. Quando un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento non soddisfa le condizioni della definizione del medicinale generico, a causa in particolare di differenze attinenti alle materie prime o di differenze nei processi di fabbricazione del medicinale biologico e del medicinale biologico di riferimento, devono essere forniti i risultati delle appropriate prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni. (...)».

9 L'articolo 28 definisce la procedura decentrata per l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale:

«1. Per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale in più di uno Stato membro, il richiedente presenta in tali Stati membri una domanda basata su un fascicolo identico. (...)»

Il richiedente chiede a uno degli Stati membri di agire come “Stato membro di riferimento” e di preparare una relazione di valutazione del medicinale, a norma dei paragrafi 2 o 3.

(...)

3. Se il medicinale non ha ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio al momento della domanda, il richiedente chiede allo Stato membro di riferimento di preparare un progetto di relazione di valutazione, una bozza di riassunto delle caratteristiche del prodotto e una bozza di etichettatura e di foglietto illustrativo. Lo Stato membro di riferimento elabora tali progetti di documenti entro 120 giorni dalla ricezione di una domanda valida e li trasmette agli Stati membri interessati e al richiedente.

4. Entro i 90 giorni successivi alla ricezione dei documenti di cui ai paragrafi 2 e 3, gli Stati membri interessati approvano la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo e ne informano lo Stato membro di riferimento. Quest'ultimo constata il consenso di tutte le parti, chiude il procedimento e informa il richiedente dell'esito.

5. Ogni Stato membro in cui è stata presentata una domanda a norma del paragrafo 1 adotta una decisione conforme alla relazione di valutazione, al riassunto delle caratteristiche del prodotto, all'etichettatura e al foglietto illustrativo approvati, entro 30 giorni dalla constatazione del consenso generale».

- 10 L'articolo 29 disciplina la procedura applicabile nei casi in cui, a causa di un rischio potenziale grave per la salute pubblica, uno Stato membro non possa approvare, entro il termine di cui all'articolo 28, paragrafo 4, la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo.

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

- 11 L'articolo 3, paragrafo 3, così dispone:

«Un medicinale generico di un medicinale di riferimento autorizzato dall'Unione può essere autorizzato dalle autorità competenti degli Stati membri a norma della direttiva 2001/83/CE, alle seguenti condizioni:

a) la domanda di autorizzazione è presentata a norma dell'articolo 10 della direttiva 2001/83/CE;

b) il riassunto delle caratteristiche del prodotto è, in tutti gli aspetti pertinenti, coerente con quello del medicinale autorizzato dall'Unione, salvo per le parti del riassunto delle caratteristiche del prodotto che si riferiscono a indicazioni o a forme di dosaggio ancora coperte dal diritto di brevetto al momento dell'immissione in commercio del medicinale generico; e

(...)».

3. Breve illustrazione della motivazione del rinvio pregiudiziale

Se un giudice di uno Stato membro che non è lo Stato membro di riferimento abbia il potere di verificare che la procedura decentrata di autorizzazione all'immissione in commercio sia stata condotta conformemente alla direttiva 2001/83/CE.

- 12 Le ricorrenti chiedono al Conseil d'État (Consiglio di Stato) di verificare che le condizioni previste all'articolo 10, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE per poter beneficiare della procedura semplificata di autorizzazione all'immissione in commercio applicabile alle specialità generiche siano soddisfatte e che dalla procedura seguita nel caso di specie non risulti un rischio per la salute che si presenterebbe nel caso in cui le condizioni previste in materia non fossero soddisfatte.
- 13 L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé sostiene a sua difesa che né essa, all'atto del rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio conformemente alla relazione di valutazione, al riassunto delle caratteristiche del prodotto e all'etichettatura e al foglietto illustrativo, come approvati secondo la procedura di cui all'articolo 28, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE, né il giudice nazionale, nell'ambito di un ricorso proposto contro tale autorizzazione all'immissione in commercio, hanno la possibilità di rimettere in discussione i risultati della procedura decentrata, dato che l'invocazione di un rischio potenziale grave per la salute pubblica deve essere effettuata, prima della constatazione del consenso generale, entro il termine menzionato in tale articolo.
- 14 La Corte di giustizia dell'Unione europea, nella sentenza del 14 marzo 2018, Astellas Pharma (C-557/16, EU:C:2018:181), ha dichiarato quanto segue:
- «L'articolo 10 della direttiva 2001/83, come modificata dalla direttiva 2012/26, in combinato disposto con l'articolo 47 della Carta, dev'essere interpretato nel senso che un giudice di uno Stato membro interessato da una procedura decentrata di autorizzazione all'immissione in commercio, chiamato a esaminare un ricorso proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale di riferimento contro la decisione di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale generico in detto Stato membro adottata dall'autorità competente di quest'ultimo, è competente a sindacare la determinazione della data di decorrenza del periodo di protezione dei dati del medicinale di riferimento. (...)».*
- 15 In tal modo, la Corte ha ammesso che il giudice di uno Stato membro interessato da una procedura decentrata di autorizzazione all'immissione in commercio può conoscere di un ricorso proposto contro l'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata in esito a tale procedura decentrata, indipendentemente dallo Stato membro di riferimento.

- 16 Tuttavia, diversamente dalla sentenza *Astellas Pharma* della Corte, nel caso di specie, le ricorrenti, che sono laboratori che commercializzano medicinali biosimilari del medicinale di riferimento e non i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di tale medicinale di riferimento, chiedono al Conseil d'État (Consiglio di Stato) non di controllare la determinazione del *dies a quo* della protezione dei dati del medicinale di riferimento, bensì di verificare che la specialità controversa soddisfi effettivamente le condizioni previste all'articolo 10, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE per ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio in quanto medicinale generico, cosicché la sua immissione in commercio non comporti rischi per la salute pubblica a causa della procedura seguita.
- 17 Si pone la questione se un giudice di uno Stato membro interessato da una procedura decentrata di autorizzazione all'immissione in commercio senza essere lo Stato membro di riferimento, investito di un ricorso proposto avverso la decisione di autorizzazione all'immissione in commercio in tale Stato membro adottata dall'autorità competente di quest'ultimo, sia competente a verificare che la procedura decentrata sia stata condotta nel rispetto delle disposizioni della direttiva 2001/83/CE e che l'immissione in commercio della specialità non presenti un rischio potenziale grave per la salute pubblica ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 1, della medesima direttiva. Tale questione presenta serie difficoltà.

Se un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale chimico possa essere rilasciata secondo la procedura semplificata qualora il medicinale di riferimento sia un medicinale biologico.

- 18 Le ricorrenti sostengono che l'articolo 10 della direttiva 2001/83/CE ha previsto due procedure che si escludono a vicenda.
- 19 Si tratterebbe, da un lato, di quella di cui all'articolo 10, paragrafo 1, che istituisce una procedura di autorizzazione all'immissione in commercio semplificata, la quale dispensa il richiedente dal fornire i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche per i medicinali generici, in quanto sia il medicinale di riferimento sia il medicinale generico devono, a loro avviso, essere medicinali chimici.
- 20 Si tratterebbe, dall'altro lato, della procedura prevista al paragrafo 4 del medesimo articolo, che istituisce un'altra procedura semplificata di autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali biosimilari, la quale dispensa il richiedente dalla produzione dei risultati di talune prove precliniche e sperimentazioni cliniche, in quanto sia il medicinale di riferimento sia il medicinale simile devono, a loro avviso, essere medicinali biologici.
- 21 Le ricorrenti ne deducono che la procedura prevista per i medicinali generici non può essere seguita quando il medicinale di riferimento è un medicinale biologico, dato che le sostanze attive sono, peraltro, a loro avviso, necessariamente diverse a seconda che siano prodotte mediante un processo chimico o mediante un processo

biologico, a causa della variabilità intrinseca alla produzione per via biologica di un principio attivo.

- 22 L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé e la società Biogaran sostengono invece che l'articolo 10, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE non impone che il medicinale di riferimento di una specialità generica sia una specialità chimica e che, contemplando l'ipotesi in cui una specialità biologica non soddisfi i requisiti ai fini della sua qualificazione come medicinale generico, l'articolo 10, paragrafo 4, della medesima direttiva prevede implicitamente l'ipotesi inversa in cui tali condizioni potrebbero essere soddisfatte e la procedura di cui all'articolo 10, paragrafo 1, potrebbe essere seguita anche qualora il medicinale di riferimento sia una specialità biologica.
- 23 Si pone quindi la questione se le disposizioni della direttiva 2001/83/CE ostino a che un'autorizzazione all'immissione in commercio possa essere concessa a un medicinale chimico secondo la procedura semplificata prevista all'articolo 10, paragrafo 1, di tale direttiva qualora il medicinale di riferimento sia un medicinale biologico. Tale questione presenta serie difficoltà.

Gli altri motivi

- 24 Le ricorrenti deducono altresì un motivo vertente sulla violazione dell'articolo 3, paragrafo 3, del regolamento n. 726/2004, che subordina l'autorizzazione di un medicinale generico di un medicinale di riferimento autorizzato dall'Unione alla presentazione di una domanda a norma dell'articolo 10 della direttiva 2001/83/CE e alla conformità del riassunto delle caratteristiche del prodotto a quello del medicinale autorizzato dall'Unione «*in tutti gli aspetti pertinenti*».
- 25 Esse deducono peraltro un motivo vertente sulla violazione dell'allegato I del regolamento n. 726/2004, il quale impone che taluni medicinali siano autorizzati dall'Unione, il che esclude che possano esserlo mediante la procedura decentrata.
- 26 L'esito di tali motivi dipende dalla risposta data alle questioni pregiudiziali, in quanto la risposta a queste ultime è determinante per la soluzione della controversia.

4. Questioni pregiudiziali

- 27 Il Conseil d'État (Consiglio di Stato) solleva le seguenti questioni pregiudiziali:
1. Se gli articoli 28 e 29 della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, debbano essere interpretati nel senso che un giudice di uno Stato membro interessato da una procedura decentrata di autorizzazione all'immissione in commercio senza essere lo Stato membro di riferimento, competente a conoscere di un ricorso proposto contro tale autorizzazione all'immissione in commercio adottata dall'autorità competente di tale Stato membro conformemente a quanto statuito dalla Corte nella sentenza del

14 marzo 2018, *Astellas Pharma* (C-557/16), è competente, in tale ipotesi, a verificare che la procedura decentrata sia stata condotta nel rispetto delle disposizioni della direttiva 2001/83/CE e che la sua immissione in commercio non presenti un rischio potenziale grave per la salute pubblica ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 1, della medesima direttiva.

2. Se l'articolo 10 della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, debba essere interpretato nel senso che esso osta a che un'autorizzazione all'immissione in commercio possa essere concessa a un medicinale chimico secondo la procedura semplificata di cui all'articolo 10, paragrafo 1, di tale direttiva qualora il suo medicinale di riferimento sia un medicinale biologico.

DOCUMENTO DI LAVORO