

SENTENZA DEL TRIBUNALE (Quinta Sezione)

18 dicembre 2003 \*

Nella causa T-326/99,

Nancy Fern Olivieri, abitante a Toronto (Canada), rappresentata dal sig. N. Green, QC, e J. Marks, barrister, e dal sig. R. Stein, solicitor, con domicilio eletto in Lussemburgo,

ricorrente,

contro

Commissione delle Comunità europee

e

Agenzia europea di valutazione dei medicinali,

\* Lingua processuale: l'inglese.

rappresentate dai sigg. R. Wainwright e H. Støvlbæk, in qualità di agenti, con domicilio eletto in Lussemburgo,

convenute,

sostenute da

Apotex Europe Ltd, con sede in Leeds (Regno Unito), rappresentata dagli avv.ti P. Bogaert, G. Berrisch e G. Castle, solicitor, con domicilio eletto in Lussemburgo,

interveniente,

avente ad oggetto la domanda d'annullamento della decisione 25 agosto 1999 con la quale la Commissione autorizza l'immissione sul mercato del medicinale per uso umano Ferriprox-Déféripone [C(1999) 2820] e del parere rivisto dell'Agenzia europea di valutazione dei medicinali 23 giugno 1999,

IL TRIBUNALE DI PRIMO GRADO  
DELLE COMUNITÀ EUROPEE (Quinta Sezione),

composto dal sig. R. García-Valdecasas, presidente, dalla sig.ra P. Lindh e dal sig. J.D. Cooke, giudici,

cancelliere: sig. J. Plingers, amministratore

vista la fase scritta del procedimento e in seguito alla trattazione orale del 10 aprile 2003,

ha pronunciato la seguente

## Sentenza

### Quadro giuridico

A — *Disposizioni pertinenti del regolamento (CEE) n. 2309/93*

- 1 L'art. 11 del regolamento (CEE) del Consiglio 22 luglio 1993, n. 2309, che stabilisce le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce un'agenzia europea di valutazione dei medicinali (GU L 214, pag. 1) dispone:

«Fatte salve le altre disposizioni del diritto comunitario, l'autorizzazione di cui all'art. 3 è rifiutata se, previa verifica delle informazioni e dei documenti presentati ai sensi dell'art. 6, risulta che la qualità, la sicurezza o l'efficacia del medicinale non sono state adeguatamente o sufficientemente comprovate dal richiedente.

L'autorizzazione è altresì rifiutata quando le informazioni e i documenti forniti dal richiedente ai sensi dell'art. 6 non sono esatti (...).

2 Secondo l'art. 6, n. 1, di tale regolamento:

«La domanda di autorizzazione per un medicinale per uso umano dev'essere corredata delle informazioni e dei documenti di cui agli articoli 4 e 4 bis della direttiva 65/65/CEE, all'allegato della direttiva 75/318/CEE e all'art. 2 della direttiva 75/319/CEE».

3 Ai sensi dell'art. 7, lett. a), del regolamento n. 2309/93, il comitato per le specialità medicinali, il quale — a norma dell'art. 5 di tale regolamento — è tra altro competente a formulare il parere dell'Agenzia europea di valutazione dei medicinali su qualsiasi problema relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale per uso umano previsto da tale regolamento, deve, ai fini dell'elaborazione di tale parere, da un lato, verificare che «le informazioni e i documenti presentati ai sensi dell'art. 6 siano conformi alle direttive 65/65/CEE, 75/318/CEE e 75/319/CEE» e, dall'altro lato, esaminare «se siano state soddisfatte le condizioni previste dal presente regolamento per il rilascio dell'autorizzazione ad immettere in commercio un medicinale».

4 L'art. 13, n. 2, del detto regolamento n. 2309/93 dispone:

«In circostanze eccezionali, e previa consultazione del richiedente, l'autorizzazione può essere soggetta a determinati obblighi specifici riesaminati annualmente dall'agenzia.

Queste decisioni eccezionali possono essere adottate soltanto per ragioni oggettive e comprovabili e devono basarsi su una delle cause previste nella parte 4, punto G, dell'allegato della direttiva 75/318/CEE».

B — *Disposizioni pertinenti dell'allegato della direttiva 75/318/CEE*

5 Il testo dell'allegato della direttiva del Consiglio 20 maggio 1975, 75/318/CEE, relativa al ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri riguardanti le norme e i protocolli analitici, tossicofarmacologici e clinici in materia di sperimentazione delle specialità medicinali (GU L 147, pag. 1), al quale fanno rinvio più disposizioni del regolamento n. 2309/93 è stato sostituito da quello dell'allegato della direttiva della Commissione 19 luglio 1991, 91/507/CEE (GU L 270, pag. 32; in prosieguo: l'«allegato della direttiva»).

6 Secondo il terzo capoverso dell'introduzione dell'allegato della direttiva:

«La domanda deve contenere tutte le informazioni necessarie ai fini della valutazione della specialità in questione, siano esse favorevoli o sfavorevoli al medicinale. In particolare essa conterrà tutte le informazioni relative a prove o sperimentazioni farmacotossicologiche o cliniche incomplete o abbandonate (...).».

7 La parte 4 del detto allegato determina le prescrizioni alle quali debbono rispondere le informazioni e i documenti che debbono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione di immissione sul mercato di un medicinale.

8 A questo proposito il terzo capoverso della parte 4 dell'allegato alla direttiva, relativo alla documentazione clinica, così dispone:

«Il vaglio delle domande di autorizzazione di immissione sul mercato sarà fondato su prove cliniche, comprese prove cliniche farmacologiche eseguite al fine di esaminare l'efficacia e la non nocività del prodotto alle normali condizioni

d'impiego, tenuto conto delle indicazioni terapeutiche del prodotto stesso nella terapia umana. I vantaggi terapeutici debbono prevalere sui rischi potenziali».

- 9 Il punto A della parte 4 di tale allegato prevede inoltre:

«Le informazioni cliniche da fornire ai sensi dell'art. 4, secondo comma, paragrafo 8, della direttiva 65/65/CEE (o dell'art. 6, n. 1, del regolamento n. 2309/93, che rinvia all'art. 4 della direttiva 65/65), devono consentire di formarsi un'opinione sufficientemente fondata e scientificamente valida sulla rispondenza delle specialità ai criteri previsti per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione sul mercato. Per questo motivo una prima condizione da osservare è che siano comunicati i risultati di tutte le prove cliniche effettuate, tanto favorevoli che sfavorevoli».

- 10 Il punto C della parte 4 dell'allegato alla direttiva enuncia le informazioni e i documenti relativi alla presentazione dei risultati degli esami clinici e delle prescrizioni loro applicabili. Il n. 1 di tale punto C così dispone:

«1. I dati forniti per ogni prova clinica debbono essere sufficientemente particolareggiati per consentire la formulazione di un giudizio obiettivo:

(...)

— la relazione finale firmata dall'investigatore e, nel caso di prove multicentro, da tutti gli investigatori o dall'investigatore [principale] di coordinamento».

11 Il punto G della parte 4 di tale allegato tratta della documentazione da produrre per domande di autorizzazione in circostanze eccezionali. Esso è così formulato:

«Quando, per talune indicazioni terapeutiche, il richiedente può dimostrare di non essere in grado di fornire informazioni complete sulla qualità, l'efficacia e la non nocività del medicinale nelle normali condizioni di impiego in quanto:

— i casi per i quali sono indicati i medicinali di cui trattasi sono tanto rari che il richiedente non può essere ragionevolmente obbligato a fornire le informazioni complete;

— il grado di sviluppo della scienza non consente di dare le informazioni complete;

— i principi di deontologia medica generalmente ammessi vietano di raccogliere tali dati informativi,

l'autorizzazione per l'immissione sul mercato può essere rilasciata alle seguenti condizioni:

- a) il richiedente porta a termine un determinato programma di studi entro un periodo di tempo stabilito dall'autorità competente; in base ai risultati ottenuti si procederà ad una nuova valutazione del profilo effetti positivi/negativi;
- b) la specialità considerata deve essere venduta solo su prescrizione medica e, ove occorra, la sua somministrazione può avvenire soltanto sotto stretto controllo medico, possibilmente in ambiente ospedaliero (...);
- c) il foglio illustrativo unito alla specialità e tutte le altre informazioni di carattere sanitario debbono richiamare l'attenzione del medico curante sul fatto che, sotto determinati aspetti che vanno menzionati, non esistono ancora sufficienti elementi di informazioni sul medicinale considerato».

## Fatti all'origine della controversia

### A — *Talassemia maior e trattamento con deferoxamina o con deferiprone*

- 12 La talassemia maior (chiamata anche sindrome di Cooley) è una malattia genetica caratterizzata da una grave anemia che colpisce, secondo le stime, da 10 000 a 20 000 individui nell'Unione europea. Per curare tale malattia sono indispensabili frequenti trasfusioni di sangue. Esse portano tuttavia ad un accumulo di ferro negli organi del paziente. Poiché il corpo non ha alcun mezzo naturale per eliminare l'eccedenza di ferro, tale aumento progressivo del tasso di ferro nell'organismo comporta lesioni, in particolare al cuore e al fegato, che riducono le prospettive di vita del paziente.

- 13 Il principale trattamento farmacologico disponibile per lottare contro il sovraccarico di ferro è la deferoxamina, la quale esiste da oltre 30 anni. Tale trattamento è poco confortevole, poiché viene somministrato mediante perfusioni sottocutanee, che debbono essere praticate più volte alla settimana e possono durare anche fino a 12 ore al giorno. Essa può anche provocare una ipersensibilità alla sostanza.
- 14 Successivamente è stato sviluppato un altro trattamento farmacologico al fine di combattere il sovraccarico di ferro. Si tratta del deferiprone, un prodotto che presenta il vantaggio di essere somministrato per via orale.

*B — Lavori della Dott.ssa Olivieri sul deferiprone*

- 15 La ricorrente, la Dott.ssa Nancy Fern Olivieri, è una specialista riconosciuta a livello mondiale della talassemia maior e gode di una importante reputazione nel settore del trattamento di tale malattia con il deferiprone.
- 16 Al fine di valutare l'efficacia e l'innocuità del deferiprone, nel 1989 la ricorrente intraprendeva uno studio pilota su 27 pazienti che non volevano, o non potevano, seguire il trattamento standard con la deferoxamina. Sulla base dei risultati di tale studio, la ricorrente intendeva ottenere l'autorizzazione per tale prodotto negli Stati Uniti e prendeva contatti con la Food and Drug Administration (l'ente americano di vigilanza sugli alimenti e sui medicinali; in prosieguo: la «FDA») per interpellarla circa la condotta da assumere. La FDA le rispondeva indicandole che dovevano essere condotte tre prove cliniche per valutare vari aspetti del deferiprone e che per finanziare tali ricerche doveva essere trovato uno sponsor privato.

- 17 Sulla base di tali istruzioni, la ricorrente partecipava all'elaborazione dei protocolli aventi ad oggetto ciascuna delle tre prove richieste dalla FDA, e cioè una prova diretta a confrontare l'efficacia e la innocuità del deferiprone rispetto alla deferoxamina (la prova LA-01), una prova a breve termine volta a valutare gli effetti indesiderati del deferiprone quali all'epoca conosciuti, e cioè turbe del funzionamento del midollo osseo e delle articolazioni (la prova LA-02), ed una prova sull'efficacia e l'innocuità a lungo termine del deferiprone che costituiva l'ulteriore sviluppo dello studio pilota (la prova LA-03). La Dott.ssa Olivieri interveniva come investigatore principale per le prove LA-01 e LA-03 e come copresidente del comitato direttore per la prova LA-02.
- 18 Ciascuna di queste tre prove cliniche veniva finanziata dalla società Apotex Research Inc., con sede in Weston (Canada), che, a partire dal mese di aprile 1993, decideva di partecipare al finanziamento dei lavori intrapresi dalla Dott.ssa Olivieri sul deferiprone.
- 19 Nell'ambito di tali prove la ricorrente giungeva alla conclusione preliminare che il deferiprone era inefficace su quasi la metà dei pazienti trattati. Faceva presente le sue preoccupazioni al comitato di controllo dell'ospedale per le malattie infantili di Toronto, presso il quale lavora, e questi le consigliava di informarne gli organi competenti. Tale comitato perveniva altresì alla conclusione che si rendeva necessario un nuovo protocollo clinico per valutare l'efficacia continuativa del deferiprone e, più specificamente, le raccomandava di modificare gli stampati forniti ai pazienti partecipanti alle prove per rendere conto delle incertezze circa l'effetto a lungo termine del deferiprone.
- 20 Il 24 maggio 1996 l'Apotex Research decideva di porre termine alla partecipazione della ricorrente alle prove LA-01, LA-02 e LA-03 e di interrompere innanzi tempo le prove LA-01 e LA-03, come la autorizzavano i protocolli corrispondenti a tali esami clinici. Secondo la relazione preparata dal comitato indipendente d'inchiesta istituito dall'associazione canadese dei professori di università (J. Thompson, P. Baird e J. Downie, *The Olivieri Report*, James Lorimer & Company Ltd, Toronto, 2001), l'Apotex Research aveva adottato tale decisione per il fatto che la Dott.ssa Olivieri si apprestava a rivelare ai suoi pazienti —

conformemente ai suoi obblighi deontologici — il rischio connesso con la debole efficacia del deferiprone che aveva evidenziato nell'ambito della prova LA-01. Dalle inchieste condotte dal comitato per i reclami del College of Physicians and Surgeons of Ontario (collegio dei medici e dei chirurghi dell'Ontario) e dal rettore della facoltà di medicina dell'università di Toronto risulta che, informando in tal modo i suoi pazienti, la Dott.ssa Olivieri non ha violato i suoi obblighi deontologici.

- 21 Nell'ambito di uno studio successivo, condotto senza il sostegno finanziario dell'Apotex Research, la ricorrente giungeva alla conclusione che, oltre i dubbi circa l'efficacia del deferiprone risultanti dalle prove LA-01 e LA-03, esistevano ulteriori prove che tale prodotto era tossico per il cuore e il fegato, che il suo impiego presentava rischi considerevoli di sviluppo di malattie cardiache e di fibrosi epatica e che esponeva così i pazienti ad un accresciuto rischio di morte prematura. Di conseguenza, la ricorrente interrompeva le prove e le sperimentazioni del prodotto sull'uomo. Tali conclusioni venivano presentate in un articolo pubblicato il 13 agosto 1998 sul *New England Journal of Medicine* (Olivieri e altri, «Long-Term Safety and Effectiveness of Iron-Chelation Therapy with Deferiprone for Thalassemia Major», *New England Journal of Medicine*, volume 339, n. 7, pagg. 417-423).

*C — Procedimento comunitario per la concessione dell'autorizzazione di immissione sul mercato del deferiprone*

- 22 Il 6 febbraio 1998 la società Apotex Europe Ltd (in prosieguo: l'«Apotex») presentava all'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (in prosieguo: l'«AEVM»), ai sensi dell'art. 4, n. 1, del regolamento n. 2309/93, una domanda di autorizzazione di immissione in commercio (in prosieguo: l'«AIM») per il medicinale per ultimo denominato «Ferriprox», il cui principio attivo è il deferiprone. Tale medicinale ha costituito l'oggetto della procedura di autorizzazione centralizzata prevista dal regolamento n. 2309/93.

- 23 Le tre relazioni relative alle prove LA-01, LA-02 e LA-03 venivano comunicate dall'Apotex con la domanda di AIM, senza che tuttavia vi fosse stata apposta la firma della ricorrente.
- 24 Nel corso del procedimento di valutazione l'Apotex forniva spiegazioni sia scritte che orali. Il comitato per le specialità medicinali (in prosieguo: il «CSM») che è incaricato, in applicazione dell'art. 5 del regolamento n. 2309/93, di formulare il parere dell'AEVM, pronunciava, il 27 gennaio 1999, parere favorevole al rilascio della AIM per il medicinale, tenuto conto delle circostanze eccezionali previste dall'art. 13, n. 2, del regolamento n. 2309/93 e dal punto G della parte 4 dell'allegato alla direttiva (in prosieguo: il «parere iniziale»).
- 25 Tale parere è corredato di una relazione di valutazione del 27 gennaio 1999 (in prosieguo: la «prima relazione di valutazione»), preparata dal CSM per esporre i vari elementi presi in considerazione nell'ambito del procedimento di valutazione.
- 26 In assenza di contestazioni da parte dell'Apotex, il parere iniziale veniva considerato definitivo e trasmesso dall'AEVM alla Commissione il 4 marzo 1999, conformemente all'art. 9, n. 2, del regolamento n. 2309/93. Tale informazione veniva resa pubblica nell'aprile 1999. La Commissione apriva il procedimento previsto dagli artt. 10 e 73 del regolamento n. 2309/93 e il comitato permanente per i medicinali ad uso umano pronunciava all'unanimità, in data 9 maggio 1999, un parere favorevole sul progetto di decisione presentato dalla Commissione.
- 27 Dopo essere venuta a conoscenza del fatto che il CSM, il 27 gennaio 1999, si era pronunciato in senso favorevole sulla domanda di AIM per il deferiprone, la ricorrente, assistita dai suoi legali, indirizzava all'AEVM e ai membri del CSM più lettere per renderli partecipi delle sue osservazioni circa la debole efficacia ed i rischi cardiaci ed epatici connessi con tale prodotto. In particolare, la lettera della ricorrente indirizzata all'AEVM e ai membri del CSM del 28 aprile 1999 faceva

presente le ragioni scientifiche per le quali era del parere che l'autorizzazione del deferiprone avrebbe comportato l'aumento dei rischi di morte prematura dei soggetti trattati con tale prodotto in ragione, in particolare, del progredire della fibrosi epatica e dello sviluppo e del progredire delle malattie cardiache. Parimenti, la lettera del legale della ricorrente 16 maggio 1999 al prof. Garattini, membro del CSM, comunicava informazioni complementari circa la tossicità cardiaca ed epatica del deferiprone. Nell'ambito di tale corrispondenza, che era corredata di vari documenti sulla valutazione scientifica del deferiprone che non erano stati comunicati dall'Apotex nell'ambito del procedimento di valutazione iniziale, la ricorrente ha anche avuto l'occasione di esporre la sua versione dei fatti circa la controversia che la opponeva all'Apotex per quanto riguarda, tra altro, il comportamento e la prematura conclusione della prova LA-01, per la quale era investigatore principale.

28 A seguito di tale intervento, il presidente del CSM, con lettera 20 maggio 1999, faceva presente alla Commissione di aver ricevuto nuove informazioni potenzialmente importanti circa la innocuità del deferiprone, trattandosi, in particolare, del «rischio di progressione della fibrosi epatica anche entro un periodo di tempo breve». La lettera precisava altresì che tali informazioni sarebbero state analizzate rapidamente alla luce dei dati precedenti, al fine di stabilire se risultasse modificato il rapporto vantaggi/rischi e interpellava la Commissione sul procedimento da seguire per consentirgli di prendere in considerazione gli eventuali risultati di tale analisi. Parallelamente, con lettera in pari data, il CSM invitava l'Apotex ad integrare la sua domanda di AIM con ogni informazione supplementare disponibile o a confermare che era stato trasmesso all'AEVM ogni dato allo stato disponibile circa il rischio di fibrosi epatica.

29 Con lettere 26 maggio e 1° giugno 1999 l'Apotex presentava osservazioni sui documenti comunicati dalla ricorrente al CSM, trasmetteva tre documenti presentati nel corso della nona conferenza internazionale sulla chelazione marziale orale, tenutasi ad Amburgo dal 25 al 28 marzo 1999 (cioè il documento preparato dal sig. Galanello e altri intitolato «Sequential Liver Fibrosis Grading During Deferiprone Treatment in Patients with Thalassemia Major», quello preparato dal sig. Piga e altri autori intitolato «The Assessment of Liver Fibrosis in Thalassemia Major During Chelation Therapy», e quello preparato dal sig. Cappellini e altri intitolato «Liver Iron Overload in Adult Thalassemia Major

Patients under Regular Chelation Therapy with Desferrioxamine») nonché altri documenti complementari e precisava di avere comunicato al CSM tutte le informazioni pertinenti.

- 30 Con lettera 15 giugno 1999 la Commissione informava il CSM che il procedimento di AIM era sospeso in attesa di chiarimenti scientifici supplementari circa le informazioni comunicate dalla ricorrente al CSM, le quali apparivano idonee a mettere in discussione la innocuità del medicinale e ne richiedevano un esame complementare. Tale lettera faceva in particolare presente «che sarebbe illogico e in contrasto con gli obiettivi del regolamento (CEE) n. 2309/93 concedere un'autorizzazione di immissione sul mercato in siffatte circostanze senza chiarimenti scientifici supplementari».
- 31 Il 21 giugno 1999 un gruppo di lavoro di esperti ad hoc (in prosieguo: il «gruppo di esperti»), convocato su richiesta del CSM, si riuniva per esaminare le nuove informazioni circa l'innocuità del prodotto comunicate dalla Dott.ssa Olivieri e dall'Apotex.
- 32 Nel verbale di tale riunione, redatto il 23 giugno 1999 (in prosieguo: le «conclusioni del gruppo di esperti»), il gruppo di esperti concludeva che i nuovi dati non erano concludenti per quanto riguarda il rapporto tra il deferiprone e la fibrosi epatica. Su tale base, il gruppo di esperti ha ritenuto che non si doveva riconsiderare il parere favorevole che raccomandava la concessione di una AIM in circostanze eccezionali. Proponeva pertanto di mantenere le restrizioni delle indicazioni, di informare il medico curante della carenza di conclusioni definitive circa il rapporto tra la fibrosi epatica e il deferiprone, di raccomandare il controllo di una sottopopolazione specifica affetta da epatite C, di chiedere all'Apotex di confermare per iscritto che avrebbe fornito i dati relativi alle vendite in ciascuno Stato membro per garantire che il deferiprone non fosse prescritto al di fuori delle indicazioni approvate e di ottenere le più ampie informazioni da parte dell'Apotex e da altre fonti non appena tali informazioni si fossero rese disponibili.

- 33 Con lettera 23 giugno 1999 l'Apotex accettava di assumere impegni supplementari per quanto riguarda, in particolare, la fornitura dei dati relativi alle vendite del Ferriprox in ciascuno Stato membro.
- 34 Alla luce delle raccomandazioni del gruppo di esperti, il CSM concludeva per il mantenimento dell'iniziale parere favorevole al rilascio della AIM per il Ferriprox, tenuto conto delle circostanze eccezionali. Ha tuttavia preconizzato una revisione dei progetti di riepilogo delle caratteristiche tecniche del prodotto e di informazione, al fine di arricchire le informazioni sul rischio di fibrosi epatica. Il CSM adottava il 23 giugno 1999 un parere rivisto (in prosieguo: il «parere rivisto»), del quale l'AEVM informava la Commissione il 7 luglio 1999.
- 35 Tale parere è corredato da un addendum alla relazione di valutazione pure datato 23 giugno 1999 (in prosieguo: la «relazione di valutazione complementare»), che è stato preparato dal CSM per esporre i vari elementi di cui ha tenuto conto nell'ambito del procedimento di valutazione.
- 36 Il parere rivisto del CSM veniva integrato dalla Commissione in un nuovo progetto di decisione e, dopo che il comitato permanente dei medicinali per uso umano contemplato dall'art. 73 del regolamento n. 2309/93, emetteva il 13 agosto 1999 un parere favorevole su tale progetto, la Commissione, il 25 agosto successivo, adottava la decisione che autorizzava l'immissione sul mercato del medicinale ad uso umano Ferriprox (in prosieguo: la «decisione impugnata»), la quale veniva notificata all'Apotex il 2 settembre 1999. Conformemente all'art. 12, n. 3, del regolamento n. 2309/93, la notifica dell'AIM veniva pubblicata sulla *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* in data 24 settembre 1999 (GU C 270, pag. 2).
- 37 Ai sensi dell'art. 12, n. 4, del regolamento n. 2309/93, l'AEVM ha altresì divulgato, il 25 agosto 1999, la relazione pubblica europea di valutazione (European Public Assessment Report o «EPAR»; in prosieguo: la «relazione pubblica di valutazione»), al fine di esporre i motivi del suo parere favorevole al rilascio della AIM. Tale relazione è la versione pubblica delle relazioni

precedentemente redatte dal CSM nell'ambito della valutazione scientifica della domanda di AIM, e cioè la prima relazione di valutazione e la relazione di valutazione complementare.

### Procedimento e conclusioni delle parti

- 38 Con atto introduttivo depositato nella cancelleria del Tribunale il 19 novembre 1999, la ricorrente ha proposto al Tribunale un ricorso diretto all'annullamento, da un lato, del parere rivisto e, dall'altro, della decisione impugnata.
- 39 Con atto separato depositato lo stesso giorno la ricorrente ha proposto una domanda di sospensione dell'esecuzione della decisione impugnata.
- 40 Con ordinanza 7 aprile 2000, causa T-326/99 R, Fern Olivieri/Commissione (Racc. pag. II-1985), il presidente del Tribunale ha respinto la domanda di sospensione dell'esecuzione della decisione impugnata (in prosieguo: l'«ordinanza di provvedimenti urgenti»).
- 41 L'8 febbraio 2000 l'Apotex ha chiesto di essere ammessa ad intervenire a sostegno delle conclusioni della Commissione e dell'AEVM nella causa principale. Tale domanda di intervento è stata notificata alle parti, le quali hanno presentato le loro osservazioni nei termini impartiti. Con ordinanza 14 marzo 2000 il Tribunale (Quinta Sezione) ha ammesso l'intervento dell'Apotex.
- 42 Con memoria depositata il 22 marzo 2000 la Commissione e l'AEVM hanno sollevato un'eccezione di irricevibilità ai sensi dell'art. 114, n. 1, del regolamento di procedura del Tribunale. Il 10 maggio 2000 la ricorrente e l'Apotex hanno presentato le loro osservazioni in merito a tale eccezione di irricevibilità. Con ordinanza 15 giugno 2000 il Tribunale (Quinta Sezione) ha deciso di unire l'eccezione di irricevibilità al merito.

43 Su relazione del giudice relatore il Tribunale ha deciso di aprire la fase orale e, nell'ambito di misure di organizzazione del procedimento, le parti sono state invitate il 26 novembre 2002 a produrre vari documenti e/o a rispondere per iscritto ad una serie di domande.

44 Con lettere della ricorrente 3 febbraio 2003, della Commissione 31 gennaio 2003 e dell'Apotex 3 febbraio 2003, le parti hanno provveduto alle misure di organizzazione del procedimento adottate dal Tribunale.

45 All'udienza del 10 aprile 2003 sono state sentite le difese orali svolte dalle parti e le loro risposte alle domande rivolte dal Tribunale.

46 La ricorrente conclude che il Tribunale voglia:

— annullare la decisione della Commissione 25 agosto 1999 [C(1999) 2820];

— annullare il parere rivisto del CSM del 23 giugno 1999;

— condannare la Commissione alle spese.

47 La Commissione e l'AEVM concludono che il Tribunale voglia:

- dichiarare il ricorso irricevibile o altrimenti respingerlo;
  
- condannare la ricorrente alle spese.

48 L'Apotex conclude che il Tribunale voglia:

- dichiarare il ricorso irricevibile o, in mancanza, respingerlo;
  
- condannare la ricorrente alle spese.

## In diritto

A — *Sulla ricevibilità della domanda di annullamento del parere rivisto*

## Argomenti delle parti

49 La ricorrente espone che l'art. 230 CE non contiene un elenco tassativo delle istituzioni i cui atti sono suscettibili di ricorso (sentenza della Corte 23 aprile 1986, causa 294/83, Les Verts/Parlamento, Racc. pag. 1339, punti 21 e 23) e che

l'AEVM costituisce un «organo ausiliario, dotato di prerogative specifiche di carattere amministrativo» i cui atti devono poter costituire oggetto di un ricorso di annullamento (sentenza della Corte 11 maggio 1989, cause riunite 193/87 e 194/87, Maurissen e Union syndicale/Corte dei Conti, Racc. pag. 1045, e conclusioni dell'avvocato generale sig. Darmon relative alla detta sentenza, Racc. pag. 1055, punto 54). Sottolinea altresì che è necessario esaminare gli effetti del parere del CSM per sapere se esso può costituire oggetto di un controllo di legittimità (sentenza della Corte 31 marzo 1971, causa 22/70, Commissione/Consiglio, Racc. pag. 263). Ritiene a questo proposito che il parere del CSM costituisce il punto culminante di un procedimento specifico (sentenza della Corte 15 marzo 1967, cause riunite da 8/66 a 11/66, Cimenteries e a./Commissione, Racc. pag. 93) e rileva che la Commissione, anche se l'art. 10, n. 1, del regolamento n. 2309/93 precisa che non è vincolata da tale parere, è raramente in grado di contraddire il CSM e decide per lo più di seguirlo.

- 50 La Commissione e l'AEVM, sostenute dall'Apotex, sostengono che il parere rivisto non è un atto impugnabile ai sensi dell'art. 230 CE, il quale dispone che i pareri non possono costituire oggetto di un ricorso di annullamento né menziona l'AEVM tra gli enti i cui atti sono suscettibili di ricorso. Ritengono altresì che il parere rivisto è solo un atto preparatorio della decisione della Commissione sulla domanda di AIM, che esso corrisponde ad una tappa dell'iter decisionale che non vincola la Commissione e non conferisce alcun diritto o obbligo a carico della ricorrente, la quale non è da esso direttamente e individualmente interessata.

## Giudizio del Tribunale

- 51 Al fine di valutare la ricevibilità della domanda di annullamento proposta dalla ricorrente avverso il parere rivisto, occorre chiedersi se tale parere sia un atto preparatorio, cioè un «provvedimento intermedio il cui obiettivo è quello di

preparare la decisione definitiva», e non costituisca un atto impugnabile nell'ambito dell'art. 230 CE (sentenza della Corte 11 novembre 1981, causa 60/81, IBM/Commissione, Racc. pag. 2639, punto 10).

- 52 Nella specie, l'art. 10, n. 1, primo comma, del regolamento n. 2309/93 prevede che «[e]ntro trenta giorni dalla ricezione del parere, la Commissione elabora un progetto di decisione riguardante la domanda, tenendo conto della normativa comunitaria». L'art. 10, n. 1, terzo comma, precisa che il progetto di decisione può discostarsi dal contenuto del parere, restando a carico della Commissione motivarne nei dettagli le ragioni.
- 53 Pertanto, il parere rivisto costituisce un provvedimento intermedio il cui obiettivo è quello di preparare la decisione di AIM. Si tratta di un atto preparatorio che non fissa definitivamente la posizione della Commissione e che pertanto non è un atto impugnabile ai sensi della citata giurisprudenza.
- 54 Di conseguenza, la domanda di annullamento del parere rivisto dev'essere dichiarata irricevibile.
- 55 Pertanto, nella misura in cui nella presente causa la decisione impugnata conferma puramente e semplicemente il parere rivisto, che è contemplato nel suo quarto 'considerando', si deve ritenere che il contenuto di tale parere, come del resto quello delle relazioni di valutazione sul quale esso si basa, costituiscono parte integrante della motivazione della decisione impugnata, in quanto si tratta, in particolare, della valutazione scientifica del deferiprone effettuata dal CSM e dai suoi relatori. Il contenuto del parere rivisto deve quindi essere esaminato nell'ambito della domanda di annullamento della decisione impugnata.

*B — Sulla ricevibilità della domanda di annullamento della decisione impugnata*

## Argomenti delle parti

- 56 La ricorrente sostiene che la decisione impugnata la riguarda direttamente ed individualmente ai sensi dell'art. 230, quarto comma, CE. Sostiene, in sostanza, di essere legittimamente implicata nel procedimento amministrativo per aver attirato l'attenzione dell'AEVM sull'esistenza di seri dubbi circa la valutazione scientifica del deferiprone e per essere la sola persona in grado di garantire l'autenticità di talune relazioni di prove e di sperimentazioni cliniche sulle quali si basa la decisione impugnata e che sarebbero state presentate dal richiedente dell'AIM in maniera inesatta.
- 57 Inoltre la ricorrente sottolinea che il suo interesse ad agire nella presente fattispecie nasce dal fatto che cerca di proteggere la sanità pubblica e quella dei malati affetti da talassemia e che, in ragione della sua partecipazione alle prove LA-01 ed LA-03, è l'unica persona in grado di tutelare tale interesse. Sottolinea a questo proposito che nessuna delle tre relazioni relative a tali prove e sperimentazioni, trasmesse dall'Apotex con la domanda di AIM, reca la sua firma, proprio laddove si tratta di una garanzia essenziale della sanità pubblica (v. ordinanza di provvedimenti urgenti, punti 65 e 66). Del resto, la ricorrente rileva che, a differenza delle ricorrenti di cui alla sentenza del Tribunale 17 febbraio 2000, causa T-183/97, Micheli e a./Commissione (Racc. pag. II-287), le sue competenze cliniche sono state tenute in considerazione e la sua interpretazione dei risultati delle prove LA-01 e LA-03 è stata criticata nella decisione impugnata in base ad asserite violazioni del protocollo ivi menzionate; il che legittimerebbe anche il suo interesse ad agire per difendere la sua reputazione professionale.
- 58 La Commissione e l'AEVM, sostenute dall'Apotex, sostengono che il ricorso è irricevibile per carenza di interesse ad agire, dal momento che la reputazione professionale della ricorrente non può costituire un vero e proprio interesse giuridico ai fini della presente causa (sentenza Micheli e a./Commissione, cit., punto 40).

- 59 Per quanto riguarda la questione se la decisione impugnata riguardi individualmente la ricorrente, la Commissione e l'AEVM, sostenute dall'Apotex, ricordano che la ricorrente, dal momento che non è, come nel caso di specie, la destinataria di tale decisione, può asserire di essere individualmente interessata solo se ha il diritto di partecipare al procedimento di adozione di tale decisione affinché i suoi interessi vengano presi in considerazione dall'istituzione (v., in particolare, sentenza della Corte 28 gennaio 1986, causa 169/84, Cofaz e a./Commissione, Racc. pag. 391, punti 23-25). In assenza di un siffatto diritto, il Tribunale rifiuterebbe di riconoscere la qualifica ad agire del ricorrente (ordinanza del Tribunale 9 agosto 1995, causa T-585/93, Greenpeace e a./Commissione, Racc. pag. II-2205).
- 60 Nel caso di specie la Commissione e l'AEVM rilevano che il regolamento n. 2309/93 prevede solo l'intervento del richiedente dell'AIM, dell'AEVM e del suo organo scientifico, il CSM, nonché della Commissione e degli Stati membri, e non conferisce ad altri soggetti il diritto di partecipare al procedimento. Di conseguenza, il fatto che la ricorrente abbia partecipato come ricercatore a talune prove o sperimentazioni cliniche riguardanti il deferiprone e che abbia unilateralmente comunicato al CSM la sua opinione circa l'efficacia e l'innocuità di tale prodotto non sono sufficienti a caratterizzare il suo interesse individuale, in assenza del diritto soggettivo ad essere sentita o di far valere i suoi interessi (ordinanza del Tribunale 3 giugno 1997, causa T-60/96, Merck e a./Commissione, Racc. pag. II-849).
- 61 Pertanto, la Commissione e l'AEVM sostengono che l'obbligo imposto al ricercatore di firmare la relazione di prova o sperimentazione clinica da lui effettuata, in applicazione del punto C, n. 1, della parte 4 dell'allegato alla direttiva, non è una «garanzia procedurale» in grado di individualizzare la ricorrente ai sensi della citata sentenza Cofaz e a./Commissione. La detta firma non sarebbe infatti intesa a far prendere in considerazione gli interessi del ricercatore, ma semplicemente a garantire l'autenticità della relazione.
- 62 Parimenti, la Commissione e l'AEVM, pur ammettendo che il CSM ha invero ritenuto le informazioni relative all'innocuità del medicinale comunicate dalla ricorrente potenzialmente importanti (in particolare quelle contenute nella lettera

del CSM alla Commissione 20 maggio 1999), e che tale circostanza ha motivato la convocazione del gruppo di esperti, rilevano tuttavia che il carteggio intervenuto con l'Apotex a seguito della comunicazione di tali informazioni (in particolare la lettera del CSM all'Apotex in data 20 maggio 1999 e le risposte dell'Apotex in data 26 maggio e 1° giugno 1999) non evidenzia che la ricorrente goda di una qualche garanzia procedurale ai sensi del regolamento n. 2309/93 che possa individualizzarla con riferimento alla decisione impugnata.

63 Del resto, la Commissione e l'AEVM, sostenute dall'Apotex, sostengono, in sostanza, che quand'anche si supponesse esistente un rischio per la reputazione della ricorrente in ragione delle valutazioni negative circa la qualità dei suoi lavori eventualmente effettuate nell'ambito della decisione impugnata, non le deriverebbe da ciò la qualifica necessaria per contestare la detta decisione, in quanto l'art. 68 del regolamento n. 2309/93 non consente alla Commissione di tener conto di questo tipo di elementi nelle decisioni di AIM (sentenze della Corte 26 gennaio 1984, causa 301/82, Clin-Midy e a., Racc. pag. 251, punti 10 e 11; 7 dicembre 1993, causa C-83/92, Pierrel e a., Racc. pag. I-6419, punto 21, e 2 aprile 1998, causa C-127/95, Norbrook Laboratories, Racc. pag. I-1531, punto 108). I rischi ipotetici per la reputazione o la situazione professionale della ricorrente non possono pertanto rendere il ricorso ricevibile (sentenza Micheli e a./Commissione, cit.).

64 Per quanto riguarda la questione se la decisione impugnata riguarda direttamente la ricorrente, la Commissione e l'AEVM ricordano che secondo la giurisprudenza una decisione riguarda direttamente una persona solo quando la sua applicazione non dipende dall'esercizio di un potere discrezionale da parte di un terzo (sentenza della Corte 14 gennaio 1988, causa 55/86, Arposol/Consiglio, Racc. pag. 13, punto 13). In sostanza, dovrebbe sussistere un nesso diretto tra l'atto comunitario e la persona che lo contesta. Orbene, nella specie, non sarebbe stata proposta alcuna prova diretta a dimostrare che i lavori della ricorrente siano serviti da base per la domanda di AIM o che la decisione impugnata si ripercuota immediatamente sulla valutazione della qualità dei suoi lavori e, potenzialmente, sulla sua idoneità ad ottenere un finanziamento per le sue ricerche. Ad ogni modo, anche se siffatte prove venissero fornite, esse non dimostrerebbero che la ricorrente sia direttamente interessata, dato che l'effetto sulla sua reputazione

potrebbe risultare solo da un'interpretazione degli altri membri della comunità scientifica, i quali apprezzeranno personalmente i fatti, tenendo conto di molteplici fattori.

- 65 L'Apotex rileva, dal suo lato, che la ricorrente non può proporre un ricorso di annullamento avvalendosi di interessi di malati affetti da talassemia maior, poiché non è la rappresentante di tali pazienti o di un'associazione di pazienti, ma un medico, e che fa riferimento unicamente alle sue attività mediche in Canada senza indicare sotto quale aspetto l'approvazione del Ferriprox nella Comunità possa avere la sia pur minima ripercussione sui suoi pazienti. L'Apotex sottolinea altresì che un'AIM non può avere dirette ripercussioni sugli interessi relativi alla salute dei pazienti, dato che il Ferriprox viene fornito su prescrizione. Pertanto, dapprima l'Apotex dovrebbe decidere di commercializzare il prodotto e, successivamente, ciascun medico prescriverlo al paziente.

## Giudizio del Tribunale

- 66 Occorre innanzi tutto esaminare l'esistenza di un interesse ad agire per la ricorrente poiché, in sua mancanza, non occorre esaminare se essa sia direttamente ed individualmente interessata dalla decisione impugnata ai sensi dell'art. 230, quarto comma, CE (sentenza Micheli e a./Commissione, cit., punto 34).
- 67 La ricorrente deduce due tipi di interessi ad agire nel presente ricorso: l'interesse che deriva dalla protezione della sanità pubblica e l'interesse relativo alla difesa della sua reputazione professionale.

## 1. Sull'interesse ad agire della ricorrente per la protezione della sanità pubblica

### a) Considerazioni generali

- 68 In limine, si deve sottolineare che ai sensi dell'art. 152 CE (ex art. 129, n. 1, primo comma, del Trattato CE), un livello elevato di protezione della salute umana è garantito nella definizione e nell'attuazione di tutte le politiche ed attività della Comunità. Tale disposizione implica l'obbligo per le istituzioni comunitarie di garantire che le loro decisioni vengano adottate tenendo pienamente in considerazione i migliori dati scientifici disponibili e che esse siano basate sui più recenti risultati della ricerca internazionale (sentenze del Tribunale 11 settembre 2002, causa T-13/99, Pfizer Animal Health/Consiglio, Racc. pag. II-3305, punto 158, e Alparma/Consiglio, causa T-70/99, Racc. pag. II-3495, punto 171).
- 69 Si deve a questo proposito rilevare che, in applicazione dell'art. 11 del regolamento n. 2309/93, la Commissione deve verificare, per autorizzare l'immissione sul mercato di un medicinale, che le informazioni e i documenti forniti dal richiedente dell'AIM siano senz'altro corretti e dimostrino in modo adeguato e sufficiente la qualità, l'innocuità e l'efficacia di tale medicinale. La decisione della Commissione di rilasciare una AIM dev'essere adottata, a tenore del terzo 'considerando' del regolamento n. 2309/93, nell'interesse della sanità pubblica, sulla base di criteri scientifici oggettivi di qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale in questione, prescindendo da considerazioni economiche o di altro genere.
- 70 Affinché la Commissione possa soddisfare tali obblighi, il regolamento n. 2309/93 e gli atti ai quali esso rimanda sanciscono regole precise circa la presentazione delle domande di autorizzazione di immissione sul mercato, la loro istruzione e le decisioni che vi fanno seguito. In particolare l'art. 6, n. 1, del regolamento n. 2309/93 prevede che «[l]a domanda di autorizzazione per un medicinale per uso umano deve essere corredata delle informazioni e dei documenti di cui agli articoli 4 e 4 bis della direttiva 65/65/CEE, all'allegato della direttiva 75/318/CEE e all'art. 2 della direttiva 75/319/CEE». In applicazione di tale disposizione, il

richiedente di AIM deve corredare la sua domanda di tutte le informazioni circa la valutazione scientifica del medicinale di cui trattasi e, in particolare, con le informazioni aventi ad oggetto i risultati di tutte le prove e sperimentazioni cliniche effettuate, siano esse favorevoli o sfavorevoli al prodotto (v. terzo comma dell'introduzione e punto A della parte 4 dell'allegato alla direttiva). Il rispetto delle prescrizioni sancite all'art. 6, n. 1, del detto regolamento è essenziale per garantire la realizzazione dell'obiettivo fondamentale della salvaguardia della sanità pubblica (ordinanza di provvedimento urgente, punto 66; v., altresì, per analogia, sentenza Noorbrook Laboratories, cit., punti 40 e 41).

- 71 Per quanto riguarda, più esattamente, la questione della firma delle relazioni sulle prove e sperimentazioni cliniche, si deve rilevare, come fatto dalla Commissione, che l'indicazione figurante al punto C, n. 1, della parte 4 dell'allegato alla direttiva — secondo la quale la relazione finale di una tale prova dev'essere firmata dall'investigatore e, nel caso di prove multicentro, da tutti gli investigatori, o, in mancanza, dall'investigatore principale — consente di garantire l'autenticità della detta relazione la cui trasmissione alla Commissione è a carico di chi richiede l'AIM.
- 72 L'applicazione di tali disposizioni deve, in linea di principio, consentire alla Commissione di soddisfare gli obblighi che le incombono ai sensi dell'art. 11 del regolamento n. 2309/93, senza che, in linea di principio, si renda per lei necessario doversi procurare o verificare le informazioni sulla valutazione scientifica del medicinale di cui trattasi presso soggetti diversi dal richiedente dell'AIM.
- 73 Si deve cionondimeno rilevare che nessuna delle disposizioni della normativa comunitaria applicabile vieta alla Commissione di seguire, prima di rilasciare l'AIM, un procedimento nel corso del quale soggetti diversi dal richiedente dell'AIM potrebbero comunicarle le loro osservazioni al fine di consentire di soddisfare il suo obbligo di verificare, nell'interesse della sanità pubblica, che le siano state effettivamente comunicate tutte le informazioni relative alla valutazione scientifica del medicinale di cui trattasi, siano esse favorevoli o sfavorevoli al prodotto. Il fatto che tale normativa non contenga alcuna disposizione a tal

fine non può impedire alla Commissione di procurarsi informazioni presso un terzo, quando ciò risulti indispensabile per salvaguardare l'interesse della sanità pubblica.

b) Sulla valutazione delle informazioni trasmesse dalla ricorrente al CSM e alla Commissione

74 Si deve in primo luogo valutare il ruolo svolto dalla ricorrente nelle varie fasi del procedimento di valutazione scientifica del deferiprone, al fine di stabilire il suo eventuale interesse ad agire nella presente causa.

75 Nella fase iniziale, cioè fino all'intervento della ricorrente nel procedimento di valutazione scientifica, il ruolo della Dott.ssa Olivieri si caratterizza principalmente con il fatto che i suoi lavori sul deferiprone costituiscono una parte essenziale delle informazioni relative alla valutazione scientifica di tale prodotto (v. supra, punti 15-21).

76 A seguito della domanda di AIM, la Commissione ha previsto di autorizzare l'immissione sul mercato del deferiprone in considerazione delle sole informazioni fornite dall'Apotex ed esaminate dal CSM nell'ambito del procedimento di valutazione iniziale.

77 Proprio in questo momento la ricorrente ha comunicato al CSM informazioni che hanno comportato la riapertura del procedimento di valutazione scientifica (v. supra, punti 27-30).

- 78 Si deve rilevare che la Commissione ha sospeso di propria iniziativa il procedimento di AIM e chiesto al CSM di procurarsi i chiarimenti scientifici supplementari. Una siffatta iniziativa si giustifica con riferimento all'obiettivo fondamentale della protezione della sanità pubblica nel quale si inquadrano i lavori della Commissione. Quindi, come sopra esposto, la normativa comunitaria impone in effetti alla Commissione di verificare che le informazioni e i documenti forniti dal richiedente dell'AIM siano corretti, al fine di consentirle di valutare la qualità, l'innocuità e l'efficacia del medicinale di cui trattasi e di autorizzarne l'immissione sul mercato.
- 79 In questa fase del procedimento di valutazione, la ricorrente poteva pertanto avvalersi dell'interesse della sanità pubblica per comunicare al CSM informazioni idonee a rimettere in discussione la valutazione scientifica iniziale, dato che le informazioni che l'Apotex aveva trasmesso con la domanda di AIM o nel corso del procedimento di valutazione non erano complete. La ricorrente poteva altresì trasmettere la propria analisi dei risultati della prova clinica LA-01, in quanto riteneva che il resoconto che senza il suo accordo era stato fatto dal richiedente dell'AIM fosse errato.
- 80 Pertanto, in una situazione dove, come nella specie, le informazioni che sono state comunicate direttamente dalla ricorrente al CSM sono tali da rimettere in discussione la valutazione scientifica iniziale del medicinale di cui trattasi, come espressamente riconosciuto nella lettera della Commissione 15 giugno 1999, e dove il soggetto responsabile dell'autenticità delle relazioni definitive relative a talune prove e sperimentazioni cliniche contesta la veridicità delle informazioni comunicate senza il suo accordo dal richiedente dell'AIM, la Commissione è tenuta, nell'interesse della sanità pubblica, ad esaminare il contenuto di tali informazioni. In mancanza, la Commissione non sarebbe più in grado di fare fronte agli obblighi derivantile dal regolamento n. 2309/93.
- 81 È giocoforza concludere che la ricorrente ha svolto un ruolo essenziale nei lavori relativi alla messa a punto del deferiprone e che le informazioni da essa trasmesse al CSM hanno consentito alla Commissione di verificare, nell'interesse della

sanità pubblica, se le informazioni e i documenti sulla cui base è stata autorizzata l'immissione sul mercato di tale medicinale fossero completi e allo stesso tempo corretti. La ricorrente, in queste circostanze particolari, sarebbe stata eventualmente interessata da una decisione della Commissione che fosse a lei indirizzata e contenesse il rifiuto di esaminare le informazioni che ha comunicato nell'ambito del procedimento di valutazione scientifica del deferiprone o da una decisione implicita di rigetto che fosse eventualmente intervenuta qualora la Commissione avesse adottato la decisione di AIM senza avere esaminato le dette informazioni, e sarebbe stata legittimata a contestare la legittimità dell'una o dell'altra di tali decisioni dinanzi al Tribunale.

82 Tuttavia, a seguito dell'intervento della ricorrente e della sospensione del procedimento di AIM, nonché della domanda di esame complementare decisa dalla Commissione, la valutazione scientifica iniziale del deferiprone veniva modificata e completata dal CSM. Alla luce della decisione impugnata e dei pareri e relazioni sui quali essa si fonda, nessuno degli argomenti avanzati dalla ricorrente nell'ambito del presente ricorso conforta la tesi secondo la quale la Commissione non avrebbe preso in considerazione le informazioni direttamente comunicate dalla ricorrente nell'ambito del procedimento di valutazione.

83 A conclusione della valutazione scientifica, il CSM, cui si rifà su questo punto la Commissione, giustifica l'AIM del deferiprone per le seguenti ragioni:

- in primo luogo, l'indicazione del deferiprone è strettamente limitata al trattamento del sovraccarico di ferro presso i pazienti affetti da talassemia maior e per i quali un trattamento con la deferossamina è controindicato o si associa ad una grave tossicità;

- in secondo luogo, il deferiprone è relativamente efficace, nel senso che favorisce l'eliminazione del ferro e può prevenire il suo accumulo presso taluni pazienti trattati con tale prodotto, come dimostrato dai risultati ottenuti mediante il riferimento alla concentrazione nel siero di ferritina nel caso, in particolare, delle prove LA-01, LA-02 e LA-03;
  
- in terzo luogo, nonostante informazioni circa la minore efficacia del deferiprone rispetto alla deferoxamina e l'assenza di informazioni che dimostrano che a lungo termine viene raggiunto un bilancio di ferro negativo, l'AIM per il deferiprone si spiega con l'assenza di altre soluzioni terapeutiche in grado di preservare la vita dei pazienti considerati dall'indicazione;
  
- in quarto luogo, al fine di ottenere informazioni giudicate necessarie per completare la valutazione scientifica del deferiprone, l'AIM si accompagna a numerosi obblighi specifici che impongono all'Apotex di fornire dati supplementari.

84 Per quanto riguarda gli effetti del deferiprone sul cuore, la ricorrente ha comunicato direttamente al CSM o ai suoi membri numerose informazioni riguardanti tale questione e, in particolare, l'informazione secondo la quale nel 32% dei pazienti trattati con il deferiprone nell'ambito della prova LA-01, l'eccesso di ferro appariva come una nuova constatazione o peggiorava. Dagli atti risulta che di tali informazioni è stato tenuto conto nel corso della valutazione scientifica del deferiprone. Infatti, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, che figura all'allegato I della decisione impugnata, mette in guardia il medico curante facendo presente che i dati disponibili sono limitati per quanto riguarda gli effetti del deferiprone sulla funzione cardiaca. Parimenti, al fine di ottenere siffatti dati, la decisione impugnata chiede all'Apotex di fornire, a titolo di obblighi specifici posti a suo carico, dati comparativi supplementari circa la sopravvivenza e le insufficienze cardiache nonché dati relativi alle valutazioni da

parte della IRM ottenuti nell'ambito della prova LA-01. Si deve a questo proposito rilevare che l'obbligo relativo ai dati IRM è inteso a rimediare al fatto — ammesso dalla ricorrente nel corso dell'udienza — che tali dati non erano stati comunicati al CSM dalla ricorrente, la quale invece ne era in possesso e si rifiutava di trasmetterli all'Apotex.

85 Per quanto riguarda gli effetti del deferiprone sul fegato, la ricorrente ha a questo proposito trasmesso direttamente al CSM varie informazioni, in particolare per quanto riguarda il rischio di morte prematura dovuta alla progressione della fibrosi epatica. Dagli atti risulta che tali informazioni hanno attirato l'attenzione del CSM e del gruppo di esperti nell'ambito del procedimento di valutazione complementare. Infatti, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, che figura all'allegato I della decisione impugnata, è stato modificato rispetto al progetto iniziale, al fine di prendere meglio in considerazione gli effetti del deferiprone sulla funzione epatica e di mettere in particolare in guardia il medico curante sul dubbio che ancora esiste circa la possibilità di peggioramento della fibrosi epatica a causa del deferiprone e circa il nesso tra la fibrosi epatica e l'epatite C presso i pazienti talassemici. Inoltre, la decisione impugnata chiede all'Apotex di fornire dati complementari sulla fibrosi epatica presso circa 30 pazienti trattati con il deferiprone per quattro anni.

86 Per quanto riguarda la concentrazione epatica di ferro, la ricorrente ha comunicato direttamente al CSM i risultati ottenuti a tal riguardo nell'ambito della prova LA-01. Dagli atti risulta che tali risultati sono stati valutati nel corso dell'esame complementare effettuato dal relatore e dai correlatori del CSM e interinato dalla Commissione nella decisione impugnata. Inoltre, la decisione impugnata chiede all'Apotex di fornire dati complementari circa gli effetti e l'innocuità dopo quattro anni di trattamento con deferiprone presso circa 100 pazienti affetti da talassemia. Alla luce di tali circostanze, il fatto che esistano o no le violazioni del protocollo allegate dall'Apotex e l'affermazione che figura nella relazione pubblica di valutazione — sulla base di una constatazione effettuata nell'ambito della valutazione iniziale — secondo la quale il protocollo della prova LA-01 non è stato seguito in maniera soddisfacente, non hanno incidenza sulla valutazione scientifica del CSM il quale si è pronunciato nei fatti sui risultati forniti dalla ricorrente.

- 87 La ricorrente ha altresì comunicato direttamente al CSM i suoi dubbi circa il rischio connesso con l'immissione sul mercato del deferiprone, il quale potrebbe venire prescritto al di fuori delle sue indicazioni e quindi minacciare il processo vitale dei pazienti. Dagli atti risulta che questo rischio è stato preso in considerazione nell'ambito del procedimento di valutazione. Infatti, le conclusioni del gruppo di esperti e la relazione di valutazione complementare consentono di constatare che le preoccupazioni relative a tale rischio evocate dalla ricorrente nella sua lettera del 28 aprile 1999 sono state esaminate nell'ambito della valutazione scientifica e che hanno comportato l'adozione di misure di sorveglianza al fine di darvi una risposta. Il CSM ha così chiesto all'Apotex l'impegno di trasmettergli le vendite totali realizzate in seno a ciascuno Stato membro nel corso dell'anno successivo alla decisione di AIM, cosa che l'Apotex ha accettato di fare con lettera 23 giugno 1999. Si deve a questo proposito ricordare che rispondendo alle domande rivolte nell'ambito delle misure di organizzazione del procedimento, la Commissione ha precisato — senza essere contestata dalla ricorrente — che le vendite di Ferriprox effettuate dall'Apotex consentivano di coprire il fabbisogno di circa 1 400 pazienti sui 2 000 che secondo la Commissione possono essere trattati con deferiprone.
- 88 Pertanto, da quanto precede risulta che le informazioni trasmesse direttamente dalla ricorrente al CSM sono state effettivamente esaminate e prese in considerazione nel corso del procedimento di valutazione complementare: talune di tali informazioni hanno comportato la modifica di tale valutazione, mentre altre già erano state prese in considerazione per limitare le indicazioni terapeutiche del deferiprone o costituire oggetto di uno degli obblighi specifici posti a carico dell'Apotex nella decisione impugnata.
- 89 Per quanto riguarda le informazioni fornite dal richiedente nella domanda di AIM, la ricorrente afferma senza alcun fondamento che il CSM e la Commissione non hanno verificato l'esattezza e la completezza di tali informazioni. Tale argomento fa difetto nel merito, dato che proprio a seguito dell'intervento della ricorrente e della domanda della Commissione di riaprire il procedimento di valutazione, il CSM ha verificato presso l'Apotex, con lettera 20 maggio 1999, la completezza delle informazioni scientifiche fornite nella domanda di AIM e nel corso del procedimento di valutazione iniziale e che il CSM e il gruppo di esperti, dopo l'esame delle informazioni comunicate dall'Apotex — in risposta alla lettera del CSM del 20 maggio 1999 — e dalla ricorrente, hanno concluso che non occorre riconsiderare il parere iniziale favorevole al rilascio dell'AIM, ma

solo precisare il rischio relativo alla fibrosi epatica e tenere conto del rischio di prescrizione del deferiprone al di fuori della sua indicazione.

90 Si deve parimenti rilevare che la ricorrente non può asserire l'esistenza di un vizio di forma per la sola assenza della sua firma sulla relazione della prova clinica LA-01 (o sulla relazione della prova clinica LA-03) comunicata nella domanda di AIM presentata dall'Apotex. Infatti, se è vero che la normativa applicabile dispone che la relazione finale di una sperimentazione clinica dev'essere firmata dagli investigatori o dall'investigatore principale (v. punto C, n. 1, della parte 4 dell'allegato alla direttiva), da tale normativa risulta altresì che, in caso di sperimentazione incompleta o di sperimentazione interrotta, tutte le informazioni pertinenti relative a tale sperimentazione devono essere fornite nell'ambito della domanda di AIM (v. introduzione dell'allegato della direttiva). Tenuto conto dell'interruzione delle prove LA-01 e LA-03, la firma della ricorrente sulle relazioni di tali sperimentazioni, che erano accompagnate da spiegazioni circa le ragioni per le quali l'Apotex aveva deciso di porvi termine, non era formalmente richiesta dalla normativa applicabile. Inoltre, dai dati relativi alla presente fattispecie risulta che la ricorrente ha fornito al CSM le informazioni necessarie per garantire l'autenticità dei risultati ottenuti nell'ambito della prova LA-01.

91 Si deve pertanto concludere che se la ricorrente era legittimata ad assicurarsi che il CSM e la Commissione esaminassero le informazioni da lei direttamente trasmesse al CSM al fine di contribuire alla valutazione scientifica del deferiprone e garantire l'autenticità dei risultati ottenuti nell'ambito della prova LA-01, tale diritto si è estinto a partire dal momento in cui le dette informazioni sono state esaminate e prese in considerazione nell'ambito del detto procedimento di valutazione.

92 Di conseguenza, la ricorrente non ha più interesse ad agire per contestare la legittimità della decisione impugnata per quanto riguarda l'esame dell'esattezza e della completezza delle informazioni scientifiche relative al deferiprone.

## c) Sulla valutazione scientifica operata dal CSM e interinata dalla Commissione

- 93 A differenza dell'Apotex, richiedente dell'AIM e a tale titolo destinataria della decisione impugnata, la ricorrente non può pretendere di poter contestare, nell'ambito di un ricorso di annullamento, la valutazione scientifica operata dal CSM e interinata dalla Commissione. È vero, la ricorrente era particolarmente qualificata per fornire al CSM informazioni importanti e pertinenti in ragione del suo status di specialista riconosciuto nel campo della talassemia maior e del suo importante contributo alle ricerche sulle quali si basa la domanda dell'Apotex. Inoltre, la Commissione era tenuta, nell'interesse della sanità pubblica, a prendere in considerazione e a valutare con cura i dati scientifici e le opinioni che la ricorrente le aveva comunicato. Tuttavia, nell'ambito della normativa applicabile alle AIM, il ruolo della ricorrente non può essere assimilato a quello del richiedente dell'AIM, che interviene nel procedimento amministrativo in applicazione di un diritto conferitogli da tale normativa. La partecipazione della ricorrente nel procedimento di valutazione si limita pertanto alla sola produzione di informazioni pertinenti relative al deferimento e non alla valutazione scientifica di tali dati in vista dell'autorizzazione per l'immissione sul mercato di tale prodotto, che compete esclusivamente alla Commissione nell'ambito dei procedimenti istituiti mediante il regolamento n. 2309/93.
- 94 Infatti, a differenza di altri procedimenti amministrativi comunitari, specie nel settore delle regole di concorrenza, nel corso dei quali terzi, cioè gli interessati o le persone potenzialmente interessate dall'eventuale decisione dell'istituzione, hanno il diritto di essere da essa sentiti prima dell'adozione della decisione, il regolamento n. 2309/93 istituisce un procedimento puramente bilaterale. Si tratta, infatti, di un procedimento tra il richiedente e l'amministrazione nel corso del quale quest'ultima deve tenere conto dell'interesse del richiedente ad ottenere una AIM e dell'interesse pubblico di protezione della salute umana. La ricorrente, nella sua qualità di terzo, non può partecipare a tale procedimento né erigersi a interlocutore del CSM e della Commissione per quanto riguarda la valutazione dei dati scientifici relativi al medicinale di cui trattasi.

95 Di conseguenza, la ricorrente non ha interesse ad agire per contestare la legittimità della decisione impugnata in nome della protezione della sanità pubblica per quanto riguarda la valutazione scientifica del deferiprone.

## 2. Sull'interesse ad agire della ricorrente per la difesa della sua reputazione professionale

96 La ricorrente assume altresì di avere interesse ad agire per la difesa della sua reputazione professionale, la quale sarebbe stata messa in discussione dalla decisione impugnata che emarginerebbe taluni risultati ottenuti nell'ambito della prova LA-01 per il motivo che essi avrebbero dato luogo a violazioni del protocollo.

97 Tuttavia dagli atti risulta che, contrariamente a quanto potrebbe credere la ricorrente, la sua reputazione professionale ha svolto un ruolo importante nell'ambito del procedimento di valutazione scientifica condotto dal CSM, come è stato sopra descritto (v., in particolare, punti 78-81). Pertanto, proprio in considerazione del ruolo svolto dalla ricorrente nei lavori relativi alla messa a punto di tale prodotto e della sua reputazione professionale le osservazioni da lei direttamente trasmesse al CSM hanno comportato la riapertura del procedimento di valutazione, la convocazione di un gruppo di esperti e la modifica del progetto di decisione. Il solo fatto che, a seguito della valutazione scientifica, l'AIM sia stata concessa all'Apotex nonostante le osservazioni critiche formulate dalla ricorrente non implica assolutamente un giudizio negativo sulla sua reputazione professionale né il rigetto della sua valutazione scientifica. Si deve a questo proposito ricordare che la decisione che la Commissione era chiamata ad adottare non richiedeva che essa decidesse sulla fondatezza o meno delle due proposte contraddittorie avanzate dal richiedente e dalla ricorrente. Il CSM e la Commissione dovevano procedere ad una valutazione consistente nel ponderare, da un lato, l'interesse del richiedente ad effettuare la commercializzazione del medicinale e i benefici che esso potrebbe comportare per i malati affetti da

talassemia maior e, d'altro lato, i rischi potenziali per la salute umana individuati dalla valutazione scientifica nel corso del procedimento. Il fatto che il CSM e, quindi, la Commissione, si siano pronunciati a favore del richiedente e, così facendo, a favore dei pazienti potenzialmente beneficiari del medicinale, non vuole assolutamente dire né che abbiano rilevato che non esistevano i rischi identificati dalla ricorrente né che così fossero state accantonate le riserve da lei avanzate.

- <sup>98</sup> Inoltre, quand'anche, comunque, si dovesse supporre che nella decisione impugnata fosse messa in discussione la reputazione professionale della ricorrente, non per questo ciò le conferirebbe un interesse ad agire per contestare la detta decisione, dato che l'art. 68 del regolamento n. 2309/93 non consente alla Commissione di tenere conto di siffatto tipo di elemento nelle decisioni di AIM (v., per analogia, sentenza *Norbrook Laboratories*, cit., punti 40 e 41).
- <sup>99</sup> Di conseguenza, la ricorrente non può assumere di avere un interesse ad agire in nome della difesa della propria reputazione professionale nella presente causa.

### 3. Conclusione

- <sup>100</sup> Da quanto sopra precede consegue che la ricorrente non può avvalersi di un interesse ad agire in nome della protezione della sanità pubblica o in nome della difesa della propria reputazione professionale. Pertanto, in assenza di interesse ad agire avverso la decisione impugnata, il presente ricorso è irricevibile.

## Sulle spese

- 101 Ai sensi dell'art. 87, n. 2, del regolamento di procedura, la parte soccombente è condannata alle spese se ne è stata fatta domanda. Poiché la ricorrente è rimasta soccombente, va condannata a sopportare le proprie spese nonché quelle sostenute dalla Commissione e dall'AEVM, comprese quelle relative al procedimento sommario.
- 102 Ai sensi dell'art. 87, n. 4, terzo comma, del medesimo regolamento, il Tribunale può disporre che una interveniente sopporti le proprie spese. Di conseguenza, le spese sostenute dall'Apotex, sia nella causa principale come nel procedimento sommario, restano a suo carico.

Per questi motivi,

IL TRIBUNALE (Quinta Sezione)

dichiara e statuisce:

- 1) Il ricorso è irricevibile.

- 2) Le spese sostenute dalla ricorrente nonché quelle sostenute dalla Commissione e dall'Agenzia europea per la valutazione dei medicinali, comprese quelle relative al procedimento sommario, sono a carico della ricorrente.
  
- 3) Le spese sostenute dall'interveniente, sia nella causa principale come pure nel procedimento sommario, restano a carico di questo.

García-Valdecasas

Lindh

Cooke

Così deciso e pronunciato a Lussemburgo il 18 dicembre 2003.

Il cancelliere

Il presidente

H. Jung

P. Lindh