

**Causa C-589/23**

**Domanda di pronuncia pregiudiziale**

**Data di deposito:**

25 settembre 2023

**Giudice del rinvio:**

Bundesgerichtshof (Germania)

**Data della decisione di rinvio:**

14 settembre 2023

**Resistenti in primo grado e ricorrenti in cassazione**

Cassella-med GmbH & Co.KG

MCM Klosterfrau Vertriebsgesellschaft mbH

**Ricorrente in primo grado e resistente in cassazione:**

Verband Sozialer Wettbewerb e. V.

---

**BUNDESGERICHTSHOF**

**ORDINANZA**

OMISSIS

nella causa

1. Cassella-med GmbH & Co. KG, [OMISSIS] Colonia, Germania,
2. MCM Klosterfrau Vertriebsgesellschaft mbH, [OMISSIS] Colonia, Germania,

resistenti in primo grado e ricorrenti in cassazione

[OMISSIS]

contro

Verband Sozialer Wettbewerb e. V., [OMISSIS] Berlino, Germania,

ricorrente in primo grado e resistente in cassazione

[OMISSIS]

la I Sezione civile del Bundesgerichtshof (Corte federale di giustizia, Germania),  
in data 14 settembre 2023 [OMISSIS]

ha deliberato quanto segue:

- I. Il procedimento è sospeso.
- II. Alla Corte di giustizia dell'Unione europea viene sottoposta la seguente questione pregiudiziale relativa all'interpretazione dell'articolo 1, punto 2, lettera b), prima ipotesi, della direttiva 2001/83/CE del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GUL 311 del 28 novembre 2001, pag. 67):

Se si configuri un'azione farmacologica ai sensi dell'articolo 1, punto 2, lettera b), prima ipotesi, della direttiva 2001/83/CE qualora la sostanza in questione (nella fattispecie il D-mannosio) impedisca ai batteri di legarsi alle cellule umane (nella fattispecie la parete vescicale) attraverso un legame reversibile mediato da legami a idrogeno.

Motivazioni:

- 1 A. La ricorrente in primo grado è un'associazione registrata i cui i compiti statutari consistono nella tutela degli interessi commerciali dei suoi membri. Molti dei suoi membri commercializzano medicinali e dispositivi medici.
- 2 La resistente sub 1 distribuiva il prodotto «Femannose®» come dispositivo medico «per il trattamento e la prevenzione della cistite (infiammazione della vescica) e di altre infezioni del tratto urinario». Il prodotto conteneva come componenti essenziali D-mannosio ed estratto di mirtillo. La resistente sub 2 gestisce un sito Internet, sul quale il prodotto è stato pubblicizzato fino a metà ottobre 2017. Dall'ottobre 2017 la resistente sub 1 commercializza il prodotto senza l'ingrediente estratto di mirtillo, utilizzando la denominazione «Femannose® N». La confezione riporta ora la dicitura «per la prevenzione e il trattamento di supporto in caso di cistite (infezione della vescica) e di altre infezioni del tratto urinario». Il ricorrente in primo grado sostiene che i prodotti non potrebbero essere commercializzati come dispositivi medici ma che si tratterebbe, piuttosto, di medicinali in relazione ai quali è indiscusso che non sono autorizzati in quanto tali. A seguito di una diffida rimasta senza esito, la ricorrente in primo grado ha chiesto di ingiungere alla resistente sub 1, pena l'adozione di sanzioni precisate in dettaglio, di astenersi dal commercializzare e/o far commercializzare il prodotto «Femannose» come dispositivo medico e di astenersi dal commercializzare e/o far commercializzare e/o pubblicizzare il dispositivo

- «Femannose N» come dispositivo medico, con le modalità risultanti dalla pubblicità presentata e di condannare la resistente sub 2, pena l'adozione di sanzioni precisate in dettaglio, ad astenersi dal pubblicizzare a fini commerciali il prodotto «Femannose» con le modalità risultanti dalla pubblicità in Internet presentata. Essa ha altresì chiesto il rimborso forfettario delle spese di diffida, maggiorate degli interessi.
- 3 Il Landgericht (tribunale del Land) ha accolto il ricorso (Landgericht di Colonia, sentenza del 15 gennaio 2020, 84 U 224/17, juris). Il Berufungsgericht (corte d'appello) ha respinto l'impugnazione delle resistenti [Oberlandesgericht di Colonia (corte d'appello di Colonia), PharmR 2021, 144]. Con il loro ricorso per cassazione («Revision») autorizzato dalla Sezione, che la ricorrente in primo grado chiede di respingere, le resistenti insistono nel chiedere il rigetto del ricorso.
  - 4 La Sezione ha sospeso il procedimento a seguito di due domande di pronuncia pregiudiziale presentate alla Corte di giustizia dell'Unione europea dal Bundesverwaltungsgericht (Corte amministrativa federale) [BVerwG, Zeitschrift für das gesamte Medizin- und Gesundheitsrech (ZMGR) 2021, 380 e PharmR 2021, 593]. La Corte di giustizia dell'Unione europea si è nel frattempo pronunciata sulle domande di pronuncia pregiudiziale [sentenza della Corte del 19 gennaio 2023, C-495/21 e C-496/21, PharmR 2023, 160], Repubblica federale di Germania (gocce nasali)].
  - 5 B. L'accoglimento del ricorso per cassazione dipende dall'interpretazione dell'articolo 1, punto 2, lettera b), prima ipotesi, della direttiva 2001/83/CE, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. Pertanto, prima di statuire sul ricorso per cassazione, è necessario sospendere il procedimento e sottoporre alla Corte di giustizia dell'Unione europea una domanda di pronuncia pregiudiziale ai sensi dell'articolo 267, primo comma, lettera b), e terzo comma, TFUE.
  - 6 I. La corte d'appello ha osservato, in sostanza, che la ricorrente in primo grado sarebbe legittimata a far valere una pretesa inibitoria basata sul diritto di concorrenza, in quanto la resistente sub 1 avrebbe violato l'articolo 3a dell'HWG (Heilmittelwerbeengesetz, legge sulla pubblicità dei medicinali) e la resistente sub b l'articolo 21 dell'AMG (Arzneimittelgesetz, legge sui medicinali). I prodotti controversi sarebbero medicinali per funzione, che non possono essere immessi in commercio senza autorizzazione. I prodotti eserciterebbero un'azione farmacologica in ragione dell'interazione tra la loro sostanza attiva principale (D-mannosio) e un componente cellulare. I prodotti ripristinerebbero, correggerebbero o modificherebbero altresì in modo significativo le funzioni fisiologiche dell'uomo. Anche la necessaria valutazione globale, che tiene conto delle altre caratteristiche del prodotto, porterebbe alla conclusione che i prodotti dovrebbero essere considerati medicinali per funzione.
  - 7 II. La corte d'appello ha correttamente riconosciuto la legittimazione ad agire della ricorrente in primo grado ai sensi dell'articolo 8, paragrafo 3, punto 3,

dell'UWG (legge in materia di concorrenza sleale), nella versione in vigore fino al 30 novembre 2021 (cfr. articolo 15a, paragrafo 1, dell'UWG). Il divieto, previsto dall'articolo 3a, primo periodo, dell'HWG, di pubblicità dei medicinali soggetti all'obbligo di autorizzazione che non siano autorizzati o che non possano considerarsi autorizzati secondo le disposizioni della legge sui medicinali, e il divieto, di cui all'articolo 21, paragrafo 1, primo periodo, dell'AMG, di commercializzare medicinali pronti all'uso non autorizzati dalle autorità federali competenti o per i quali la Commissione delle Comunità europee o il Consiglio dell'Unione europea non abbia rilasciato un'autorizzazione per la loro immissione in commercio sono, come correttamente ritenuto dalla corte d'appello, disposizioni che regolano il comportamento sul mercato ai sensi dell'articolo 3a dell'UWG, la cui violazione lede in modo sensibile gli interessi degli operatori del mercato interessati [cfr. BGH (Bundesgerichtshof), sentenza del 25 giugno 2015, I ZR 11/14, PharmR 2016, 82 (juris, punto 9), Clorexidina, con ulteriori rinvii]. Nella misura in cui la corte d'appello ha correttamente ritenuto sussistente una violazione dell'articolo 3a, primo periodo, dell'HWG e dell'articolo 21, paragrafo 1, primo periodo, dell'AMG, si configura quindi una pratica commerciale sleale ai sensi dell'articolo 3a dell'UWG e illecita ai sensi dell'articolo 3, paragrafo 1, dell'UWG, la quale, in ragione del rischio di reiterazione nel caso di specie, giustifica un'azione inibitoria (articolo 8, paragrafo 1, primo periodo, dell'UWG).

- 8 III. L'accoglimento del ricorso per cassazione dipende dalla questione se la corte d'appello abbia correttamente concluso per la sussistenza di una violazione dell'articolo 3a, primo periodo, dell'HWG e dell'articolo 21, paragrafo 1, primo periodo, dell'AMG, in quanto i prodotti della resistente sub 1 eserciterebbero un'azione farmacologica idonea a modificare in misura significativa le funzioni fisiologiche nell'essere umano e sarebbero quindi medicinali per funzione ai sensi dell'articolo 2, paragrafo 1, punto 2, lettera a), dell'AMG e dell'articolo 1, punto 2, lettera b), della direttiva 2001/83/CE.
- 9 1. Ai sensi dell'articolo 2, paragrafo 1, punto 2, lettera a), dell'AMG, i medicinali sono, tra l'altro, sostanze o preparati che possono essere utilizzati sull'uomo o somministrati all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica. La disposizione mira a trasporre l'articolo 1, punto 2, lettera b), prima ipotesi, della direttiva 2001/83/CE e deve quindi essere interpretata conformemente al diritto dell'Unione [cfr. BGH, sentenza dell'8 gennaio 2015, I ZR 141/13, GRUR 2015 (Gewerblicher Rechtsschutz und Urheberrecht), 811, 9, WRP (Wettbewerb in Recht und Praxis) 2015, 969, (collutorio per igiene orale II)]. Ai sensi dell'articolo 1, punto 2, lettera b), prima ipotesi, della direttiva 2001/83/CE, si intende per medicinale ogni sostanza o associazione di sostanze che possa essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica. Ai sensi dell'articolo 2, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE (recepita con l'articolo 2, paragrafo 3a, dell'AMG), in caso di dubbio, se un prodotto, tenuto conto dell'insieme delle sue caratteristiche, può rientrare

contemporaneamente nella definizione di «medicinale» e nella definizione di un prodotto disciplinato da un'altra normativa comunitaria, si applicano le disposizioni della presente direttiva.

- 10 2. Secondo i principi enunciati nella giurisprudenza della Corte di giustizia dell'Unione europea e della Sezione, la nozione di medicinale deve essere interpretata estensivamente. Ciò vale anche per i medicinali per funzione ai sensi dell'articolo 1, punto 2, lettera b), della direttiva 2001/83/CE [cfr. sentenza della Corte del 20 settembre 2007, C-84/06, Racc. 2007, I-7609 (juris, punto 31), Antroposana; BGH, decisione del 18 ottobre 2012, I ZR 38/12, GRUR-RR2013, 272 (juris, punto 7) con ulteriori rinvii]. La sussistenza di un medicinale per funzione deve essere dedotta e, in caso di contestazione dimostrata, da chi la invoca [cfr. BGH, sentenza del 25 giugno 2015, I ZR 205/13, GRUR 2016, 302 (juris, punto 13), WRP 2016, 191, collutorio per igiene orale III, con ulteriori rinvii]. Spetta ai giudici degli Stati membri verificare se il prodotto di cui trattasi possa essere considerato un medicinale per funzione [cfr. sentenza della Corte del 6 settembre 2012, C-308/11, GRUR 2012, 1167 (juris, punto 35), WRP 2013, 175, Chemische Fabrik Kreussler; BGH, GRUR-RR 2013, 272 (juris, punto 7)]. In assenza di prove scientifiche che dimostrino un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, non si può considerare il prodotto un medicinale per funzione [cfr. sentenza della Corte citata, GRUR 2012, 1167 (juris, punto 30) = WRP 2013, 175, Chemische Fabrik Kreussler, con ulteriori rinvii; PharmR 2023, 160, punto 44, Repubblica federale di Germania (gocce nasali)].
- 11 Elementi utili per concretizzare la nozione di «azione farmacologica» ai sensi dell'articolo 1, punto 2, lettera b), della direttiva 2001/83/CE possono essere tratti dagli orientamenti per la definizione dei medicinali e dei dispositivi medici («Medical Devices: Guidance document – Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, as integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative», MEDDEV/2.1/3, rev. 3, in prosieguo: gli «orientamenti MEDDEV»), elaborati sotto l'egida della Commissione europea da un gruppo di esperti europei composto da rappresentanti delle autorità e dell'industria, nella vigenza della direttiva 93/42/CEE, del 14 giugno 1993 concernente i dispositivi medici [cfr. BGH, sentenza del 24 giugno 2010-I ZR 166/08, GRUR 2010, 1026 (juris, punto 17), WRP 2010, 1393, Terapia fotodinamica; sentenza del 24 novembre 2010 -IZR 204/09, PharmR 2011, 299 (juris, punto 14), con ulteriori rinvii; sugli orientamenti relativi alla delimitazione dell'ambito di applicazione della direttiva 76/768/CEE sui prodotti cosmetici rispetto all'ambito di applicazione della direttiva 2001/83/CE sui medicinali cfr. sentenza della Corte del 6 settembre 2012, GRUR 2012, 1167 (juris, punti da 21 a 27), Chemische Fabrik Kreussler; BGH, PharmR 2016, 82 (juris, punto 11), Clorexidina, con ulteriori rinvii], tuttavia non vincolanti in quanto tali [cfr. sentenza della Corte citata, GRUR 2012, 1167 (juris, punto 23), Chemische Fabrik Kreussler]. Tali orientamenti, che nel frattempo sono stati sostituiti dal documento di orientamento «Guidance on Borderline between medical devices and medicinal products under Regulation (EU) 2017/745 on medical devices» (MDCG 2022-5), stabiliscono quanto segue:

«Pharmacological means» is understood as an interaction between the molecules of the substance in question and a cellular constituent, usually referred to as a receptor, which either results in a direct response, or which blocks the response to another agent. Although not a completely reliable criterion, the presence of a dose-response correlation is indicative of a pharmacological effect.

In italiano: un «mezzo farmacologico» è inteso come un'interazione tra le molecole della sostanza di cui trattasi e un componente cellulare, comunemente indicato come recettore, la quale dà luogo a una reazione (risposta) diretta o blocca la reazione (risposta) ad un altro agente. Pur non essendo un criterio del tutto affidabile, la presenza di una correlazione dose-risposta è indicativa di un'azione farmacologica.

- 12 3. La corte d'appello si è basata sui principi descritti ed ha concluso che i prodotti controversi eserciterebbero un'azione farmacologica.
- 13 A sostegno della propria decisione, essa ha fatto riferimento alle constatazioni dell'esperto nominato dal tribunale, affermando che la sostanza attiva principale del prodotto sarebbe il D-mannosio, un monosaccaride di importanza fondamentale per il metabolismo umano, in particolare per la glicosilazione delle molecole. I batteri sfrutterebbero queste ultime per aderire alle mucose umane o ad altre superfici. I batteri disporrebbero a tal fine di adesine. Nei batteri *Escherichia coli*, all'estremità delle cosiddette fimbrie si troverebbe l'adesina FimH. Le fimbrie aderirebbero alla parete della vescica attraverso il FimH, impedendo ai batteri di essere espulsi dal flusso urinario. Inoltre, in seguito all'adesione dei batteri alla superficie della mucosa vescicale, il FimH avvierebbe anche il processo biochimico. Si produrrebbero la trascrizione di diversi geni e diversi processi biochimici all'interno della cellula ospite, che condurrebbero infine ad una sorta di separazione della membrana cellulare e all'inclusione del batterio nella cellula umana.
- 14 L'azione principale del D-mannosio consisterebbe nel legarsi al FimH nell'urina e quindi bloccare il legame tra il FimH e le strutture contenenti mannosio sulla parete della vescica urinaria. Bloccando l'ulteriore interazione tra il FimH batterico e le cellule dell'organismo, si interferirebbe con i processi fisiologici del batterio e con i processi patofisiologici dell'infezione urinaria. Sotto il profilo del batterio, in risposta al legame del FimH con strutture contenenti mannosio sarebbe osservabile una modifica della trascrizione di diversi geni. Ciò potrebbe essere interpretato, coerentemente con gli orientamenti MEDDEV, come indicazione che il D-mannosio agirebbe sulle adesine FimH bloccando la risposta ad un altro agente. Il D-mannosio bloccherebbe i processi fisiologici dei batteri associati ad un legame con le cellule umane, mediante il legame specifico con le strutture cellulari di tali batteri. Bloccando il legame tra il FimH sul batterio e le strutture mannosilate sulla parete della vescica, la reazione biochimica tra il batterio e la cellula ospite la reazione biochimica non si produrrebbe. Sussisterebbe un'interazione tra le molecole di D-mannosio e un componente cellulare. La

cellula batterica reagirebbe manifestamente mediante processi biochimici, al legame tra il FimH e le strutture superficiali contenenti D-mannosio. Sarebbe irrilevante se il legame tra il D-mannosio e il batterio sia reversibile.

- 15 4. Avendo ritenuto che il D-mannosio agisce sulle adesine FimH nel senso degli orientamenti MEDDEV come blocco alla risposta di un altro agente, la corte d'appello ha considerato soddisfatta la seconda alternativa della definizione ivi fornita della nozione di «azione farmacologica», che presuppone un'interazione tra le molecole della sostanza di cui trattasi e un componente cellulare, comunemente indicato come recettore, che blocca la risposta o reazione («response») ad un altro agente («to another agent»). Occorre chiarire se, al riguardo, la corte d'appello si sia basata su un'interpretazione corretta della nozione di azione farmacologica.
- 16 a) Nel ricorso per cassazione («Revision») viene sostenuto, contrariamente alla tesi della corte d'appello, che la sostanza attiva del D-mannosio non interagirebbe con un componente cellulare. Un'interazione presupporrebbe un'interazione irreversibile, indotta dalla sostanza attiva, tra la sostanza e un componente cellulare e basata su un legame preesistente. Per contro, un legame fisicamente reversibile creerebbe solo una correlazione, che non costituirebbe una caratteristica sufficiente per la necessaria interazione chimico-farmacologica. Non sarebbe accertato se e quali processi verrebbero innescati tra il D-mannosio e il batterio. La sostanza non interagirebbe in modo rilevante né con un messaggero nocivo, né con una cellula-bersaglio umana, ma avrebbe unicamente l'effetto di espellere inalterato il messaggero dannoso dal corpo. Un semplice legame (reversibile) con un batterio non potrebbe essere assimilato ad un legame con una cellula-bersaglio umana.
- 17 aa) Come punto di partenza, nel ricorso per cassazione viene erroneamente fatto valere che non sarebbe accertato se e quali processi verrebbero attivati tra il D-mannosio e il batterio.
- 18 (1) Secondo la corte d'appello la cellula batterica reagirebbe mediante processi biochimici al legame tra il FimH e le strutture superficiali contenenti D-mannosio; si interferirebbe con i processi fisiologici del batterio e sui processi patofisiologici dell'infezione del tratto urinario e, sotto il profilo del batterio, in risposta al legame dell'FimH con strutture contenenti D-mannosio sarebbe osservabile una modifica della trascrizione di diversi geni. Pertanto, nell'esercizio della valutazione giuridica ad essa incombente, la corte d'appello ha spiegato in dettaglio che, e in che modo, il batterio reagisce al D-mannosio.
- 19 (2) L'esperto alle cui constatazioni la corte d'appello ha fatto riferimento, tuttavia, ha inoltre dichiarato che si potrebbe altresì presumere che anche il legame tra il FimH e le molecole di D-mannosio disciolte inneschi, quantomeno in parte, i processi biochimici di invasione dei tessuti, ma tali processi sarebbero inefficaci e non potrebbero essere identici alla risposta al legame con le strutture superficiali di cellule umane contenenti D-mannosio. Sulla base di quanto sopra non è accertato se l'interazione descritta dalla corte d'appello, vale a dire l'avvio di

processi biochimici in reazione al legame della cellula batterica con il D-mannosio, sia causalmente correlata all'azione principale perseguita della sostanza in questione, segnatamente il blocco del legame delle cellule batteriche alla parete della vescica. Se tale causalità costituisca un requisito affinché la sostanza possa esercitare un'azione farmacologica, non risulta dalla definizione di azione farmacologica contenuta negli orientamenti MEDDEV e richiede un chiarimento della Corte.

- 20 (3) Inoltre, l'esperto ha precisato che (anche) il legame reversibile tra D-mannosio e batteri si accompagnerebbe alla formazione di legami a idrogeno, fatto che non dovrebbe essere considerato un meccanismo puramente meccanico o fisico. Il legame specifico del FimH con le strutture glicosilate sulla superficie delle cellule del tratto urinario innescherebbe piuttosto modificazioni biochimiche della cellula batterica. A parere della Sezione, anche la formazione di legami a idrogeno illustrata dall'esperto potrebbe costituire un'interazione ai sensi della definizione di azione farmacologica contenuta negli orientamenti MEDDEV, la quale sarebbe anche all'origine dell'azione principale voluta della sostanza in questione. Se tale asserzione corrisponda a realtà necessita, è una questione che necessita a sua volta di chiarimenti.
- 21 bb) Con il ricorso per cassazione si contesta, inutilmente, la valutazione della corte d'appello, secondo cui il legame con un batterio non può essere equiparato al legame con una cellula-bersaglio umana. La giurisprudenza della Corte di giustizia dell'Unione europea e della Sezione ha chiarito che una sostanza le cui molecole non interagiscono con un componente cellulare umano può comunque, a causa della sua interazione con altri componenti cellulari presenti nell'organismo dell'utilizzatore, quali batteri, virus o parassiti, avere l'effetto di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche dell'uomo. Anche una sostanza le cui molecole non interagiscono con un componente cellulare umano può quindi costituire un medicinale ai sensi dell'articolo 1, punto 1, lettera b), della direttiva 2001/83/CE [cfr. sentenza della Corte citata, GRUR 2012, 1167 (juris, punto 31 e segg.), Chemische Fabrik Kreussler; BGH, GRUR 2010, 1026 [juris, punto 17] – Terapia fotodinamica; GRUR 2015, 811 (juris, punti 4 e 9), Collutorio per igiene orale II].
- 22 cc) Il ricorso per cassazione non dovrebbe essere accolto neppure nella parte in cui viene contestato la tesi della corte d'appello, secondo cui l'esistenza della necessaria interazione non dipenderebbe dal carattere reversibile del legame tra D-mannosio e il batterio (vale a dire tra la sostanza in questione e un componente cellulare).
- 23 (1) La giurisprudenza dei giudici superiori non ha ancora chiarito in base a quali criteri sia possibile distinguere i mezzi farmacologici da quelli non farmacologici nei casi in cui, come nella fattispecie, la sostanza in questione non venga assorbita dalla cellula bersaglio, ma si produca solo un legame temporaneo [cfr., in proposito, BVerwG (Bundesverwaltungsgericht, Corte amministrativa federale), ZMGR 2021, 380 (juris, punto 11 e segg.); PharmR 2021, 593 (juris,

punto 10 e segg.)). La definizione contenuta negli orientamenti MEDDEV non fornisce elementi che consentano di concludere per la necessità di un legame permanente. Ciò depone a favore della tesi della corte d'appello secondo cui, nell'ipotesi dell'esistenza di una siffatta interazione, la questione della reversibilità del legame con un elemento cellulare non assume rilievo. Anche questo aspetto richiede un chiarimento da parte della Corte.

- 24 (2) Contrariamente a quanto sostenuto nel ricorso per cassazione, la controversia non solleva la questione se si possa presumere un'azione farmacologica anche nel caso della semplice deposizione della sostanza attiva all'esterno della cellula, qualora ciò non comporti una modifica dello stato o della funzione della cellula. La corte d'appello non ha accertato questo aspetto, ma ha piuttosto affermato che con riferimento al batterio sarebbe osservabile una modifica della trascrizione di diversi geni in risposta al legame dell'FimH con strutture contenenti mannosio e che la cellula batterica reagirebbe mediante processi biochimici al legame tra le strutture superficiali contenenti mannosio e il FimH. Essa ha quindi confermato una modifica della funzione della cellula batterica e l'avvio, indotto dalla sostanza attiva, di una reazione biochimica all'interno della cellula.
- 25 b) Il ricorso per cassazione è altresì rivolto contro la tesi della corte d'appello, secondo cui non vi sarebbe azione farmacologica anche perché la conseguenza della (asserita) interazione non sarebbe il blocco di un altro agente nel senso della definizione degli orientamenti MEDDEV.
- 26 aa) Nel ricorso per cassazione si sostiene che la seconda alternativa della definizione di «azione farmacologica» di cui agli orientamenti MEDDEV dovrebbe riguardare i casi in cui, pur in assenza di una reazione diretta ai sensi della prima alternativa, una reazione (nociva) ad un altro messaggero verrebbe bloccata indirettamente in ragione del legame con una cellula bersaglio. Orbene, tale definizione non conterrebbe una «clausola generale» secondo cui sarebbe sufficiente impedire indirettamente la reazione di una cellula bersaglio umana, a prescindere dal modo in cui tale obiettivo è raggiunto. La sostanza bloccata dovrebbe essere un agente, vale a dire una sostanza destinata ad esercitare una determinata azione (nociva) su una cellula bersaglio. Inoltre, l'agente bloccato dovrebbe essere diverso dal componente cellulare coinvolto nell'interazione, dal momento che sarebbe necessario il blocco di un «altro» agente. Tuttavia, né l'una né l'altra ipotesi si verificano in questo caso. Non sarebbe la mucosa vescicale ad essere bloccata, bensì il batterio stesso. A condizione che ciò contrasti l'infiammazione della mucosa vescicale, non si tratterebbe della reazione di un altro agente, bensì di quella di un altro recettore. I prodotti non eserciterebbero quindi un'azione farmacologica.
- 27 bb) Occorre chiarire se la modalità di azione del D-mannosio constatata dalla corte d'appello possa essere considerata un blocco della risposta ad un agente ai sensi della definizione degli orientamenti MEDDEV o se, come suggerito nel ricorso per cassazione, si tratti piuttosto di un blocco della risposta ad un recettore,

per cui non sarebbero soddisfatti i requisiti per l'esistenza di un'azione farmacologica.

- 28 (1) La corte d'appello si è basata sul fatto che il D-mannosio bloccherebbe i processi fisiologici dei batteri associati ad un legame con le cellule umane, mediante il legame specifico con le strutture cellulari di tali batteri. La sostanza attiva bloccherebbe il legame tra il FimH sul batterio e le strutture mannosilate sulla parete della vescica. Ciò potrebbe essere interpretato in senso più ampio come blocco della risposta a un altro agente. La corte d'appello ha quindi considerato come altro agente rispetto al quale viene bloccata la reazione del FimH, i componenti delle cellule umane, segnatamente le glicoproteine sulle membrane cellulari del tratto urinario. Per poter rispondere alla questione se ciò sia ammissibile, occorre chiarire ulteriormente la nozione di «agente» utilizzata negli orientamenti MEDDEV.
- 29 (2) In base alla tesi sostenuta nel ricorso per cassazione, secondo cui un agente è una sostanza destinata a produrre una determinata azione su una cellula bersaglio, si potrebbe giustamente obiettare che le glicoproteine sulle membrane cellulari del tratto urinario non possono essere considerate un agente in quanto non esercitano alcuna azione (ad esempio su altre cellule).
- 30 (3) A parere della Sezione, l'interpretazione estensiva della nozione, avanzata dalla corte d'appello, appare tuttavia convincente. Diversi argomenti depongono a favore di una nozione ampia di «agente», che descrive genericamente un ligando, senza fornire indicazioni quanto alla natura materiale o strutturale di tale legame. Appare logico che il ligando possa trovare origine anche nel corpo umano.
- 31 In effetti, molti medicinali agiscono bloccando la reazione di un componente cellulare a componenti del corpo umano. A titolo di esempio l'esperto ha citato i betabloccanti, che bloccherebbero il legame dell'adrenalina endogena con i recettori adrenergici (recettori presenti nei tessuti nervosi). Anche in tal caso, non viene bloccata la reazione ad un altro agente nel senso della concezione più restrittiva della nozione, avanzata nel ricorso per cassazione. Inoltre, l'esperto ha fatto riferimento ad agenti esaminati nell'ambito del trattamento delle infezioni da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). I cosiddetti inibitori dell'attachment bloccherebbero il legame delle proteine glicosilate del virus HI alle strutture superficiali delle cellule umane, necessario all'infezione. Il meccanismo d'azione principale sarebbe il blocco di un legame tra l'agente patogeno e le cellule umane. Anche in questo caso, la cellula umana, ovvero il recettore che funge da ligando molecolare sulla cellula, dovrebbe essere considerata l'agente.
- 32 cc) Nella misura in cui nel ricorso per cassazione si sottolinea che l'agente bloccato dovrebbe essere diverso dal componente cellulare che interviene nell'interazione, poiché la definizione di «azione farmacologica» contenuta negli orientamenti MEDDEV farebbe riferimento ad un «altro» agente, esso non può inficiare l'argomento della corte d'appello. Nell'ambito della definizione pertinente, essa ha accertato, che il D-mannosio (la sostanza in questione) blocca

il legame tra il FimH sul batterio (recettore) e le strutture mannosilate sulla parete della vescica (altro agente). Anche secondo l'interpretazione della corte d'appello, l'agente bloccato è quindi diverso dal componente cellulare che interviene nell'interazione.

- 33 5. La risposta alla questione sollevata è rilevante ai fini della decisione.
- 34 a) Il ricorso in cassazione proposto dalle resistenti non può essere accolto, in particolare, già per il solo motivo che la corte d'appello avrebbe effettuato una valutazione complessiva erronea.
- 35 aa) Secondo la giurisprudenza della Corte di giustizia dell'Unione europea e della Sezione, ai fini della valutazione della questione se i prodotti che contengono una sostanza avente effetto fisiologico siano medicinali per funzione ai sensi dell'articolo 1, paragrafo 2, lettera b), della direttiva 2001/83/CE, occorre effettuare un attento esame di ciascun singolo caso, che tenga conto non solo delle proprietà farmacologiche, immunologiche o metaboliche del prodotto, ma anche di tutte le sue altre caratteristiche, quali la composizione, le modalità d'uso, l'ampiezza della sua diffusione, la conoscenza che ne hanno i consumatori e i rischi che possono derivare dalla sua utilizzazione [cfr. sentenza della Corte del 30 aprile 2009, C-27/08, Racc. 2009, I-3785, GRUR 2009, 790 (juris, punto 18), BIOS Naturprodukte; sentenza della Corte citata, GRUR 2012, 1167 (juris, punto 33 e segg.), Chemische Fabrik Kreussler, con ulteriori rinvii; BGH, PharmR 2016, 82 (juris, punto 12), Clorexidina].
- 36 bb) La corte d'appello si è basata su tale ragionamento affermando che, nell'ambito della necessaria valutazione globale, le modalità d'uso deporrebbero segnatamente a favore di una classificazione dei prodotti come medicinali per funzione. Come è consueto nel caso dei medicinali, i prodotti verrebbero distribuiti accompagnati da un foglietto illustrativo indicante posologia e utilizzo. Essi verrebbero commercializzati in una forma farmaceutica comunemente utilizzata anche per i medicinali. Essi sarebbero inoltre impiegati per il trattamento di supporto di una malattia. Si farebbe riferimento ad effetti collaterali quali intolleranza, nausea, flatulenza e feci molli. L'ampiezza della diffusione sarebbe considerevole. Sebbene numerosi criteri siano applicabili anche ai dispositivi medici, per cui la delimitazione dovrebbe essere effettuata principalmente sulla base dell'accertamento delle proprietà farmacologiche, dalla valutazione complessiva risulterebbe che i prodotti sono medicinali.
- 37 cc) Le critiche che nel ricorso per cassazione vengono rivolte contro tale valutazione giuridica non possono essere accolte. La corte d'appello ha effettuato la valutazione complessiva richiesta dalla giurisprudenza della Corte e da questa Sezione, tenendo conto dei criteri rilevanti al riguardo, in modo non censurabile sotto il profilo del ricorso per cassazione. Al riguardo, contrariamente alla tesi espressa nel ricorso per cassazione, essa non si è fondata sul principio giuridico errato secondo cui un prodotto sarebbe sempre un medicinale per funzione qualora eserciti un'azione farmacologica. Inoltre, nella misura in cui nel ricorso per

cassazione viene fatto valere che la corte d'appello non avrebbe considerato il fatto che l'assenza di rischi connessi all'uso deporrebbe a sfavore di una classificazione come medicinale per funzione, ciò non concorda con la constatazione della corte d'appello, accolta nel ricorso per cassazione, secondo cui i prodotti presentano diversi effetti collaterali negativi, elencati in dettaglio.

- 38 b) La risposta alla questione pregiudiziale ha inoltre carattere preliminare rispetto all'ulteriore eccezione avanzata nel ricorso per cassazione, con cui viene contestata l'affermazione della corte d'appello, secondo cui i prodotti, se utilizzati conformemente alla loro destinazione, sarebbero idonei a ripristinare, correggere o modificare in modo significativo funzioni fisiologiche dell'uomo.
- 39 aa) Secondo la giurisprudenza della Corte di giustizia dell'Unione europea e della Sezione, per poter essere considerato un medicinale per funzione, un prodotto, tenuto conto della sua composizione, e in condizioni normali di uso, deve essere idoneo a ripristinare, correggere o modificare in modo significativo funzioni fisiologiche dell'uomo esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica [cfr. sentenza della Corte citata, GRUR 2012, 1167 (juris, punti 30 e 35), Chemische Fabrik Kreussler; BGH, GRUR-RR 2013, 272 (juris, punto 7); PharmR 2016, 82 (juris, punto 12), Clorexidina, entrambe con ulteriori rinvii].
- 40 bb) La corte d'appello ha confermato ciò con la motivazione che bloccando il FimH sulla superficie batterica verrebbe impedito il legame del batterio alla membrana cellulare, facendo venir meno la reazione biochimica del batterio e della cellula ospite, di modo che la funzione fisiologica del corpo umano verrebbe modificata, inibendo il principio o la progressione dell'infiammazione del tratto urinario. Il fatto che l'importanza clinica della terapia e della prevenzione rimanga dubbia a causa dell'assenza di dati sufficienti non sarebbe di ostacolo. Secondo le constatazioni dell'esperto, sarebbe inequivocabilmente dimostrato che il D-mannosio si lega al FimH, intervenendo così nei processi fisiologici del batterio e nei processi patofisiologici dell'infezione del tratto urinario.
- 41 cc) Per contro, nel ricorso per cassazione viene fatto valere, al riguardo, che la modifica delle funzioni fisiologiche inerente ad un'azione terapeutica o preventiva non sarebbe di per sé sufficiente per concludere nel senso dell'esistenza di un medicinale per funzione; piuttosto, sarebbe necessario raggiungere l'obiettivo terapeutico perseguito attraverso un intervento significativo nelle funzioni fisiologiche del corpo umano, intervento che dovrebbe a sua volta essere qualificabile come farmacologico. Non sarebbe questo il caso del D-mannosio, che si legherebbe ai batteri solo in modo reversibile attraverso un meccanismo fisico, senza ucciderli e senza interagire con la mucosa vescicale umana.
- 42 dd) Secondo la citata giurisprudenza della Corte di giustizia dell'Unione europea, l'azione significativa sulle funzioni fisiologiche, necessaria per qualificare un medicinale per funzione, presuppone un'azione farmacologica (o un'azione immunologica o metabolica, che tuttavia non sono in discussione nel

caso di specie) [cfr., sentenza della Corte citata, GRUR 2012, 1167 (juris, punto 30), Chemische Fabrik Kreussler, con ulteriori rinvii]. Infatti, le proprietà farmacologiche, (o immunologiche o metaboliche) di un prodotto costituiscono il fattore sulla base del quale si deve valutare, fondandosi sulle capacità potenziali del prodotto medesimo, se esso possa essere utilizzato nell'essere umano o essere a questi somministrato, ai sensi dell'articolo. 1, punto 2, lettera b), della direttiva 2001/83/CE, allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche [sentenza della Corte del 15 novembre 2007, C-319/05, Racc. 2007, 1-9811 (juris punto 59), Europäische Zeitschrift für Wirtschaftsrecht (EuZW) 2008, 56, Commissione/Germania; sentenza della Corte, EuZW 2009, 545 [juris, punto 20], BIOS Prodotti naturali, con ulteriori rinvii]. Supponendo che la corte d'appello abbia correttamente concluso per l'esistenza di un'azione farmacologica, la sua valutazione, secondo cui i prodotti ripristinerebbero, correggerebbero o modificherebbero in modo significativo funzioni fisiologiche dell'uomo, non è censurabile sotto il profilo del ricorso per cassazione.

- 43 c) Non è superfluo rispondere alla questione pregiudiziale anche perché, oltre alla classificazione dei prodotti controversi come medicinali per funzione, potrebbe essere considerata anche la loro classificazione quali medicinali per presentazione [cfr., in proposito, sentenza della Corte citata, PharmR 2023, 160, punti da 49 a 51, Repubblica federale di Germania (gocce nasali)]. Nell'ambito del ricorso per cassazione occorre unicamente esaminare se si è in presenza di un medicinale per funzione, dal momento che la corte d'appello ha fondato la condanna solo su tale motivo. Del resto, la condanna non potrebbe essere mantenuta neppure sotto il profilo dell'esistenza di un medicinale per presentazione, in quanto la corte d'appello non ha effettuato accertamenti sufficienti in tal senso.
- 44 d) Infine, neppure il fatto che la posizione giuridica della corte d'appello concordi con la valutazione della Commissione europea, quale espressa nel manuale di quest'ultima sui prodotti borderline [versione 1.22 (05-2019) punto 4.20, rende obsoleta una risposta alla questione pregiudiziale. In detto manuale, l'uso del D-mannosio nella prevenzione delle infezioni urinarie è citato come esempio di azione farmacologica (e non fisica) di un medicinale. Tuttavia, le opinioni espresse dalla Commissione nel manuale non sono vincolanti [OMISSIS]. Piuttosto, in detto manuale viene fatto espresso riferimento al fatto che solo la Corte di giustizia dell'Unione europea può procedere ad un'interpretazione pertinente del diritto comunitario [OMISSIS].

[OMISSIS]