CRONACHE FARMACEUTICHE

ANNO XLIX
Maggio-Agosto

N. 3/4 - 2006

SOMMARIO

ERMENEGILDO M. APPIANO Le Regole Comunitarie sull'autorizzazione alla immissione in commercio per i medicinali generici *4*

LUCIANO M. FUCCELLA, GIOVANNI GUALBERTO FIORI E PAOLO EMILIO LUCCHELLI Gli studi osservazionali: un contributo del gruppo di studio della SSFA *17*

PROGRESSI IN FARMACOTERAPIA (a cura di L. Monti e M. A. Galante) *23*

NOTIZIE DAL MONDO FARMACEUTICO (a cura di U. Valcavi)... ..... *28*

RICERCA FARMACEUTICA E BIOTECNOLOGICA ITALIANA (a cura di L. Dorigotti) *34*

DIARIO FARMACEUTICO (a cura di L. Dorigotti) *36*

ATTIVITÀ ASSOCIATIVE (a cura di C. F. Fornara) *47*

S.S.F.A.: BOLLETTINO DI INFORMAZIONE AI SOCI *49*

REDAZIONE: Viale Abruzzi, 32 - 20131 Milano.
Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale - 70% - DCB Milano
Numero Chiuso il 30 ottobre 2006

C R O N A C H E F A R M A C E U T I C H E

Pubblicazione bimestrale della

SOCIETÀ ITALIANA DI SCIENZE FARMACEUTICHE

Ente Morale (DPR 31 gennaio 1958, n. 945)

Consiglio SISF

Presidente: PROF. RODOLFO PAOLETTI

Vice Presidenti: PROF. BRUNO MACCHIA, DR. GIANNI MARINI, DRssa MARIA PIA RUFFILLI
Consiglieri: PROF. FEDERICO ARCAMONE, PROF. PAOLO BRAGHIN, PROF. ALBERICO CATAPANO,
DR. LUCIANO DORIGOTTI, DR. CARLO FELICE FORNARA, DR. ROBERTO GRADNIK
DR. SERGIO LIBERATORE, PROF. PAOLA MINGHETTI, DR. PAOLO MORAZZONI,
PROF. ANDREA PERACINO, DR. RINO RAPPUOLI, DR. MARCO SCATIGNA
DR. ROBERTO TERUZZI, PROF. UMBERTO VALCAVI, DR. STEFANO VELLA.
Revisori dei conti: DR. SERGIO DELLA TORRE, DR. FRANCO MALESCI, RAG. G. ZANZOTTERA
Segretario Generale PROF.ALBERICO CATAPANO

ANNO XLIX - N. 3/4 – Agosto 2006

Direzione

Direttore responsabile: Piero Sensi
Condirettore: Luciano Dorigotti

Comitato Redazionale

Paola Antonini
Paolo Braghin
Roberto Ceserani
Michele Galante
Paola Minghetti
Ennio Ongini
Giuliana Tabusso
Ermenegildo M. Appiano
Carla Caramella
Luciano M. Fuccella
Rodolfo Giuliani
Lamberto Monti
Giorgio Pifferi
Elena Tragni
Umberto Valcavi

Collabora alla Redazione per la SISF: Maria Vittoria Flores D'Arcais
Collabora alla Redazione per la SSFA: Sabrina Lucioni

Redazione - Pubblicità
Viale Abruzzi 32 - 20131 Milano - tel. 02.29.513.303 - Fax 02.29.520.179. - c/c post. n. 11731205
e-mail: sisf@comm2000.it cronache@milanopharma.it
website: www.milanopharma.it
service provider: comm2000.it

Abbonamento
Italia € 60 - Estero € 80

Pubblicazione iscritta nel Registro Stampa - Tribunale di Milano in data 22.2.1959 n. 4870 - ISSN 0011 – 1783

Le notizie originali possono essere riprodotte citando la fonte
Associato all'USPI - Unione Stampa Periodica Italiana

CRONACHE FARMACEUTICHE

Da quarantanove anni “Cronache Farmaceutiche” giunge puntualmente sul tavolo di quanti sono interessati alla ricerca, alla produzione, al controllo ed all'acquisto di prodotti chimici, farmaceutici e cosmetici. Costoro sanno di poter contare sulla assidua presenza della rivista, per un continuo aggiornamento scientifico tecnico e legislativo di un setto- re in incessante evoluzione.

“Cronache Farmaceutiche” aggiorna ed amplia costantemente la pro- pria “audience” senza mai perder di vista il proprio obiettivo che non è quello di aumentare la tiratura, ma quello di raggiungere soltanto e tutti coloro che sono interessati al “settore farmaco” inteso nel modo più ampio ed attento.

Ogni copia della rivista viene largamente consultata dalla maggior parte degli operatori qualificati.

La presenza pubblicitaria di un'azienda su “Cronache Farmaceutiche” è forse il mezzo più semplice ed economico per proporre alle persone giuste, dotate di potere decisionale, la propria immagine ed i propri prodotti.

• Abbonamenti e tariffe pubblicitarie 2006

Abbonamento Italia	.....	€	60
	estero	€	80
	numero singolo	€	12
	sconto agenzia o libreria 20%		

•Pubblicità	pagina b/n	€	220
	mezza pagina b/n.....	€	120
	pagina in fronte alla prima pagina di testo.....	€	240
	pagina b/n fra pagine di testo	€	240
	2a o 4a pagina di copertina	€	260
	3a pagina di copertina	€	230
	per ogni colore in più aggiungere	€	160
	sconto per lo stesso annuncio:		
	in 3 numeri..... 5%		
	in 4 o più numeri..... 10%		

LE REGOLE COMUNITARIE SULL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO PER I MEDICINALI "GENERICI"

Ermenegildo Mario Appiano
Dottore di ricerca in diritto della Comunità Europea
www.appiano.info

SOMMARIO: 1. INTRODUZIONE; 2. NOZIONE DI MEDICINALE "GENERICO"; 3. AUTORITÀ COMPETENTE A RILASCIARE L'AIC; 4. PROCEDURA "ABBREVIATA SEMPLICE"; 5. PROCEDURA "ABBREVIATA IBRIDA"; 6. PROCEDURA "ABBREVIATA BASATA SULLA LETTERATURA SCIENTIFICA"; 7. DURATA TEMPORALE DELLA PROTEZIONE PER IL FASCICOLO; 8. CONCLUSIONI.

1. INTRODUZIONE.

Con riferimento alle procedure amministrative ed alle relative incombenze istruttorie predisposte per la disamina delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) per i farmaci[1], nel diritto comunitario si è acuita la tendenza a favorire la posizione delle industrie produttrici di farmaci "generici" rispetto a quelle innovatrici, verosimilmente per controbilanciare in tale momento i privilegi in precedenza concessi a queste ultime mediante i diritti di privativa industriale (brevetti e certificati complementari). In altre parole, una volta scaduta la protezione temporale accordata da detti diritti al risultato delle ricerche svolte dall'ideatore del prodotto innovativo, si reputa divenire prevalente l'interesse generale alla diminuzione del prezzo del medicinale non più tutelato (anche detto farmaco "di riferimento"), obiettivo conseguibile agendo essenzialmente su due fronti[2]: accelerare i tempi nonché ridurre i costi per l'introduzione sul mercato di medicinali "generici", e cioè prodotti che – se strettamente intesi in senso proprio – rappresentano sostanzialmente una copia di quello che a suo tempo fu oggetto di approfondite ricerche in campo farmaceutico.

Per effetto della giurisprudenza della Corte di Giustizia, resa in occasione del caso *Sangstat*[3], nonché dalla quasi contestuale novella legislativa al Codice Comunitario[4] sulla procedura decentralizzata e sul Mutuo Riconoscimento ed al regolamento sui farmaci invece oggetto di procedura centralizzata[5], a vantaggio di chi produce farmaci "generici" si amplia infatti in modo significativo l'utilizzabilità dei dati presenti nei fascicoli dei medicinali "di riferimento", e ciò anche quando i primi non rappresentano proprio delle copie precise dei secondi. Tale circostanza rende più agevole l'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei "generici" – intesi dunque in senso più ampio – secondo le procedure "abbreviate" di cui all'art.10 del Codice Comunitario.

---

[1] L'interpretazione della nozione di medicinale nonché l'individuazione dei criteri, atti a distinguere nel diritto comunitario l'ambito di applicazione della legislazione farmaceutica rispetto a quella in tema di alimenti ad uso umano, è in ultimo contenuto nelle seguenti sentenze della Corte: 9 giugno 2005, in cause riunite C-211/03, C-299/03 e da C-316/03 a C-318/03, *Orthica*, *inedita* ma disponibile sul sito della Corte: www.curia.eu.int (decisione che già si riferisce al Codice Comunitario sul mutuo riconoscimento nel settore farmaceutico, su cui *infra*); 24 aprile 2004, in causa C-150/00, *Commissione c. Austria* (ancora basata sulla direttiva del 26 gennaio 1965 del Consiglio, n. 65/65/CEE, in *GUCE* L 22 del 1965, p.369, come successivamente modificata).

[2] Sentenza della Corte del 16 ottobre 2003, in causa C-223/01, *AstraZeneca (medicinale Losec Entero)*, *inedita* ma disponibile sul citato sito della Corte, punto 42.

[3] Sentenza del 29 aprile 2004, in causa C-106/01, *SangStat c. Novartis Pharmaceuticals (medicinale Sandimmun)*, *inedita* ma disponibile sul citato sito della Corte

[4] Direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001, recante un *Codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano* (in *GUCE* L 311 del 28 novembre 2001, p.67). Recentemente, il testo del Codice Comunitario è stato oggetto di una profonda rivisitazione, apportata principalmente con la direttiva 27/2004/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio (*ibidem* L 136 del 30 aprile 2004, p. 34) nonché con la direttiva 24/2004/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio (*ibidem* L 136 del 30 aprile 2004, p.85) per quanto concerne i medicinali vegetali tradizionali. La versione consolidata del Codice Comunitario è costituita dal documento CONSLEG 2001L0083 – 30/4/2004 e risulta anche disponibile al seguente indirizzo internet:
http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-1/CONSOL_2004/Human%20Code.pdf.

[5] Regolamento 726/2004/CE del Consiglio e del Parlamento Europeo del 31 marzo 2004 sulla procedura di autorizzazione centralizzata, in *GUCE* L 136 del 30 aprile 2004, p.1

Esiste notoriamente una sensibile ma ragionevole differenza di trattamento tra tali procedure più snelle e quella riservata al medicinale innovatore, invece a cognizione piena. Trattandosi di un prodotto nuovo, la commercializzazione di quest'ultimo è infatti autorizzabile in seguito alla presentazione di una domanda "autonoma", e cioè corredata con tutta la copiosa quanto costosa documentazione – consistente nel risultato[6] delle prove farmaceutiche e precliniche nonché della sperimentazione clinica – necessaria a comprovarne la sicurezza, l'efficacia e la qualità, sì da poter adeguatamente valutare il rapporto di rischio/beneficio[7] che l'assunzione del farmaco presenta per la salute del paziente.

In base alle procedure "abbreviate" è invece consentito – alle condizioni che si analizzeranno in appresso – evitare la ripetizione delle prove sulle caratteristiche dei farmaci "generici" richiamando in loro vece, stante la similarità di detti prodotti con quelli di cui sono copia, i risultati a suo tempo forniti per i rispettivi medicinali "di riferimento". Aspetto sensibile della materia è che l'impiego di tali dati non risulta assolutamente condizionato al consenso del loro titolare, una volta scaduto il periodo di protezione riconosciuto dal Codice Comunitario a quanto contenuto nel fascicolo del medicinale "di riferimento".

In presenza di una situazione di carattere statico, siffatta disciplina non appariva eccessivamente problematica in passato. Se, ottenuta l'iniziale AIC, il medicinale "di riferimento" non subiva poi alcuna variazione o modificazione di sorta nel corso del tempo, era chiaro che i dati contenuti nel suo fascicolo – esaurita la protezione accodatagli – fossero tutti utilizzabili da parte di chi volesse produrre il relativo "generico".

Al contrario, quando l'autorizzazione iniziale del medicinale "di riferimento" era stata oggetto di successive variazioni o modificazioni, poteva essere controverso se – allo scadere del periodo di protezione, calcolato dal momento dell'autorizzazione iniziale – tutti i dati contenuti nel fascicolo fossero richiamabili ovvero se dovesse accordarsi un periodo di protezione supplementare a quelli concernenti le variazioni apportate in epoca successiva. Il punto appariva ancor più dibattuto, qualora il medicinale "di riferimento" fosse divenuto "originatore" di proprie *line-extensions*.

Altro argomento di discussione verteva sullo stabilire quali caratteristiche dovesse avere il medicinale "generico" per essere considerato una copia di quello "di riferimento", sì da consentire a ragione il richiamo agli esiti delle prove svolte su quest'ultimo.

La materia era già stata parzialmente affrontata dalla Corte di Giustizia negli anni '90 con le sentenze *Scotia Pharmaceuticals*[8] e *Generics*[9]. La pronuncia resa nell'anno 2004 in occasione del caso *SangStat*[10] (accogliendo pressoché interamente le conclusioni formulate dall'Avvocato Generale[11], che divengono una preziosa fonte per comprendere il ragionamento seguito dai giudici comunitari) aggiunge importanti elementi, poi consolidatisi nelle successive decisioni *SmithKline Beecham*[12] e *Eli Lilly*[13], sì da rendere opportuna una sintetica ricostruzione dei principi risultanti dall'elaborazione giurisprudenziale così formatasi.

Inoltre, l'esigenza di organizzare la materia in modo sistematico aumenta quando si constata che, rispetto ai casi analizzati dalla Corte, il quadro normativo ha nel frattempo subito alcuni cambiamenti. In effetti, tutte le sentenze citate fanno riferimento alle disposizioni contenute nella direttiva 65/65/CEE[14], nel testo in vigore all'epoca in cui nacquero le controversie su cui la Corte ha reso in via pregiudiziale le proprie citate sentenze. Tali norme vennero poi "traslate" nel Codice Comunitario[15], emanato al fine di creare un testo unico di tutta la legislazione all'epoca vigente. Dopo la sua adozione, quest'ultimo è stato però oggetto di alcune modificazioni e – in ultimo – di una sostanziale rivisitazione ad opera della direttiva 27/2004/CE[16], la quale ha inciso anche sulle norme dedicate alle procedura "abbreviate" di cui beneficiano i farmaci "generici". Sebbene ciò verosimilmente non incida sull'essenza dei principi elaborati dalla Corte, giacché spesso risultano condivisi dal legislatore, sussiste tuttavia la necessità di raccordarli con il testo del Codice ora in vigore, che negli Stati membri doveva ricevere attuazione entro il 30 ottobre 2005[17].

---

[6] Art.8, paragrafo 3, lett. i) del Codice Comunitario, come modificato – essenzialmente sotto l'aspetto stilistico – dall'art.1, punto 7) della direttiva 27/2004/CE, *cit.*

[7] Considerando n.16 della direttiva 27/2004/CE, *cit;* art.26, comma 1, lett. a), art.116, comma 1, e art.117, comma 1, lett. c), del Codice Comunitario, come rispettivamente sostituiti dall'art.1, punti 24), 79) e 80) di tale direttiva .

[8] Sentenza del 5 ottobre 1995, in causa C-440/93, *Scotia Pharmaceuticals*, in *Raccolta* 1995, p.I-2851.

[9] Sentenza del 3 dicembre 1998, in causa C-368/96, *Generics (medicinali Captopril, Aciclovir e Ranitidine)*, in *Raccolta* 1988, p.I-7967.

[10] Sentenza *SangStat, cit.*

[11] Conclusioni presentate il 23 gennaio 2003 dall'Avvocato Generale JACOBS in causa C-106/01, *SangStat, inedite*.

[12] Sentenza del 20 gennaio 2005, in causa C-74/2003, *SmithKline Beecham (medicinale Seroxat), inedita* ma disponibile sul sito della Corte.

[13] Sentenza del 9 dicembre 2004, in causa C-36/2003, *Eli Lilly* (*medicinale Prozac*). *inedita* ma disponibile sul sito della Corte.

[14] Direttiva del 26 gennaio 1965 del Consiglio, n.65/65/CEE, *cit.*, come successivamente modificata.

[15] La tavola di concordanza tra le norme del Codice Comunitario e quelle delle direttive (ora non più in vigore) in esso confluite, è contenuta nell'allegato III al Codice stesso (*GUCE* L 311 del 28 novembre 2001, *cit.*, p.122).

[16] Direttiva 27/2004/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio, *cit.*

[17] Art.3 della direttiva 27/2004/CE, *cit*.

In Italia, ciò è avvenuto con il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219[18], entrato in vigore il 6 luglio 2006.

2. NOZIONE DI MEDICINALE "GENERICO".

La definizione giuridica di farmaco "generico" non era contenuta nelle disposizioni della direttiva 65/65/CEE, le quali si limitavano a richiedere che esso fosse "*essenzialmente analogo*" a quello "di riferimento" (allora inteso, quest'ultimo, come un farmaco autorizzato da almeno sei anni – aumentabili a dieci, a discrezione dei singoli Stati – nella Comunità ed in commercio nello Stato membro cui competeva la concessione dell'AIC per il relativo "generico").

La tensione interpretativa, dunque, si focalizzava attorno al concetto di "*essenziale similarità*".

Confrontandosi con tale testo normativo, la Corte ha innanzitutto chiarito che un farmaco è essenzialmente simile ad un altro, quando contemporaneamente "*soddisfa i criteri dell'identità della composizione qualitativa e quantitativa in principi attivi, dell'identità della forma farmaceutica e della bioequivalenza*[19]".

Approfondendo l'esame di tale nozione, la Corte ha dovuto anche stabilire cosa debba intendersi per "*forma farmaceutica*". Richiamando a fini ermeneutici la lista dei termini di riferimento della Farmacopea Europea[20], la Corte ha in sostanza recepito la definizione lì contenuta[21], sancendo così che, per determinare la forma farmaceutica di un medicinale, "*occorre tenere conto della forma in cui il prodotto è presentato dal produttore e della forma in cui esso viene somministrato, inclusa la forma fisica*[22]". Il rigore di questa definizione è stato tuttavia mitigato dalla Corte, quando si tratta di applicarla allo scopo di stabilire se un dato medicinale possa considerarsi il "generico" di un farmaco "di riferimento". In siffatto contesto, difatti, non vengono reputate rilevanti alcune differenze eventualmente sussistenti tra i due prodotti circa le modalità della loro forma di somministrazione, a condizione che ciò non comporti significative conseguenze sotto l'aspetto scientifico[23]. Applicando tale principio ad un caso specifico, la Corte ha ritenuto ininfluente la circostanza che tre prodotti si presentino tutti sotto forma di soluzione ma, una volta diluiti, assumano rispettivamente la forma di una macroemulsione, di una microemulsione e di una nanodispersione, a meno che ciò non abbia rilevanti conseguenze, quali potrebbero essere a livello di biodisponibilità. Se così fosse, però, appare evidente che la mancanza di essenziale similarità tra i farmaci in questione sarebbe riconducibile non tanto alle differenze di forma farmaceutica, quanto alla loro diversa biodisponibilità[24].

Il quadro, risultante dall'elaborazione giurisprudenziale della Corte, trova ora un puntuale riscontro nelle disposizioni della direttiva 27/2004/CE, grazie alle quali è stata introdotta[25] nel Codice Comunitario la definizione giuridica di "*medicinale generico*[26]", così formulata: "*medicinale generico": un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità. I vari sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva sono considerati la stessa sostanza attiva se non presentano differenze significative delle proprietà relative alla sicurezza e/o efficacia. In tal caso il richiedente deve trasmettere informazioni supplementari destinate a fornire la prova della sicurezza e/o efficacia dei vari sali, esteri o derivati di una sostanza attiva autorizzata. Le varie forme farmaceutiche orali a rilascio immediato sono considerate una stessa forma farmaceutica. Non è necessario richiedere al richiedente studi di biodisponibilità se egli può provare che il medicinale generico soddisfa i criteri pertinenti definiti nelle appropriate linee direttrici dettagliate*[27].

La sostanziale concordanza tra i nuovi principi legislativi e il citato consolidato orientamento giurisprudenziale, entrambe convergenti in merito all'individuazione dei criteri atti a definire un "*medicinale generico*", emerge infine dalla sentenza *SmithKline Beecham*[28], dove il semplice cambiamento

[18] *G.U.* n.142 del 21 giugno 2006, *Supplemento ordinario* n.153.

[19] Sentenza *Generics*, *cit.*, punto 36, confermato nella sentenza *SangStat*, *cit.*, punto 33.

[20] Sentenza *SangStat*, *cit.*, punto 37 e 38.

[21] Secondo la Farmacopea Europea, la forma farmaceutica è definita come la "*sintesi della forma in cui un prodotto farmaceutico è presentato da produttore e della forma in cui esso viene somministrato, inclusa la forma fisica*": sentenza *SangStat*, *cit.*, punto 37.

[22] Sentenza *SangStat*, *cit.*, punto 40.

[23] Sentenza *SangStat*, *cit.*, punto 41.

[24] Sentenza *SangStat*, *cit.*, punto 65.

[25] Articolo 10, comma 2, lettera b) del Codice Comunitario, come sostituito dalla direttiva 27/2004/CE, *cit.*

[26] Nel proseguo, si scriverà in corsivo il termine "medicinale generico", quando si vorrà fare riferimento alla sua accezione accolta nella definizione giuridica adottata dalla direttiva 27/2004/CE, *cit*., di cui alla nota precedente. Lo stesso varrà per l'uso del corsivo rispetto al termine medicinale "di riferimento".

[27] COMMISSIONE EUROPEA, Enterprise Directorate-General, Pharmaceuticals, *Notice to Applicants, Volume 2°, Procedures for marketing authorisation*, chapter 1, ENTR/F2/BL D(2002), Revision 3, November 2005 (in appresso semplicemente EUDRALEX), punto 5.3.2.

[28] Nella sentenza *SmithKline Beecham (medicinale Seroxat)*, *cit*, la Corte si è pronunciata in via pregiudiziale sull'interpretazione dell'art.4, comma 3^, n.8.2, lett.a), punti I e III, della direttiva 65/65/CEE, norma quest'ultima

di un sale nella forma farmaceutica del "generico" non ha impedito alla Corte di ravvisare la "*essenziale similarità*" con il medicinale "di riferimento" e di consentire conseguentemente l'utilizzazione dei dati contenuti nel relativo fascicolo, ferma comunque la necessità di integrarli solo con quanto necessario per comprovare adeguatamente la sicurezza e l'efficacia dell'utilizzazione del sale diverso.

In definitiva, sarebbe un errore pensare che, essendo stata accolta una definizione giuridica apparentemente piuttosto restrittiva di "*medicinale generico*", discenderebbe una limitazione al campo di azione delle industrie farmaceutiche dedite alla loro produzione. La realtà, semmai, è l'opposto.

In effetti, queste ultime possono principalmente avvalersi di due procedure autorizzative: quella "abbreviata semplice", riservata ai farmaci che rientrano perfettamente nella citata nozione giuridica di "*medicinale generico*" ed hanno le stesse indicazioni terapeutiche del medicinale "di riferimento"; quella "abbreviata ibrida", per i farmaci che potremmo definire "generici" in senso lato, e cioè che presentano alcune differenze (*infra* meglio precisate) rispetto al medicinale "di riferimento". Il punto rilevante è che – in ogni caso – sussiste il diritto ad utilizzare i dati presenti nel fascicolo del medicinale "di riferimento[29]" dopo la scadenza del periodo di loro protezione (che, a sua volta, è stato modificato dalla direttiva 27/2004/CE, come si dirà in apposito paragrafo). Alle due anzidette procedure abbreviate, infine, si aggiunge quella "basata sulla letteratura scientifica", però di minore rilevanza pratica.

Prima di esaminare dette procedure, è opportuno spendere qualche parola per individuare il soggetto cui spetta autorizzare la commercializzazione dei medicinali "generici", giacché la recente novella ha apportato alcune novità anche in questo ambito.

3. AUTORITÀ COMPETENTE A RILASCIARE L'AIC.

La competenza in materia di autorizzazione ai medicinali "generici" sembra principalmente ricadere sulle autorità nazionali.

In via esclusiva, quando il farmaco "di riferimento" ha a suo tempo ottenuto la propria AIC da un'autorità di uno Stato membro, mediante una decisione decentralizzata ovvero che rientra nel campo di applicazione del Mutuo Riconoscimento. Il Codice Comunitario precisa ora[30] che la domanda di AIC per un medicinale "generico" può essere presentata anche in uno Stato dove la commercializzazione del farmaco "di riferimento" non sia stata autorizzata in precedenza. In tal caso, tutte le informazioni relative a quest'ultimo prodotto vanno recuperate presso l'autorità nazionale, che aveva concesso la relativa AIC, da parte di quella cui è rivolta la richiesta per il "generico".

In via opzionale, invece, se il farmaco "di riferimento" aveva conseguito un'autorizzazione centralizzata: In simili circostanze, infatti, al produttore del "generico" è riconosciuta una certa[31] libertà di scelta, tra il ricorrere alla procedura centralizzata ovvero alle autorità nazionali (la cui decisione potrà essere decentralizzata oggetto di Mutuo Riconoscimento), al fine di richiedere l'AIC per il proprio prodotto. La competenza comunitaria dovrebbe tuttavia imporsi[32], qualora il

---

corrispondente all'art.10, comma 1^, del Codice Comunitario, nel testo vigente prima della novella apportata mediante la citata direttiva 27/2004/CE. In tale decisione, la Corte ha affrontato la questione se possa ravvisarsi la "*essenziale similarità*" tra due medicinali, che contengano sì la medesima sostanza attiva (nella fattispecie la paroxetina), combinata però in ciascuno di essi con un sale diverso. La risposta è stata affermativa, partendo dal presupposto che il criterio della "*essenziale similarità*", enunciato nella sentenza *Generics* (*cit.*), non implica affatto che ci debba essere "*an exact molecular match between the active ingredients*", in quanto il termine "*active principle*" viene utilizzato per indicare "*both the therapeutically active part of an active substance and the active substance itself*" (punti 32 e 33 della menzionata sentenza *SmithKline Beecham*). Conseguentemente, la Corte ha rilevato che, al fine di capire se due prodotti presentano il requisito della "*essenziale similarità*", "*it's more realistic to base one's enquiry on therapeutic action than on the precise molecular structure of the active ingredients*" (punto 35). Il che ha condotto la Corte a ravvisare la mancanza di "*essenziale similarità*" unicamente nel caso in cui "*the medicinal product for which the* (abridged: n.d.r.) *marketing authorization is sought shows significant differences from the original product as regards safety or efficacy*" (punto 38). Qualora il cambiamento del sale, combinato con la medesima sostanza attiva, non comporti allora un rischio sotto il profilo della sicurezza o dell'efficacia del medicinale (pericolo che, nel caso di specie, era stato escluso da una approfondita perizia tecnica), "*two medicinal products may be essentially similar for the purposes of Article 4.8(a)(iii) of Directive 65/65, even if their active substances are combined with different salts*" (punto 41). A ben vedere, ciò coincide proprio con quanto si legge nella nozione giuridica di "*medicinale generico*", adottata con la direttiva 27/2004/CE, *cit.*, in relazione ai "*vari sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva*", che non sono considerati sufficienti a variare in modo significativo la sostanza da cui derivano.

[29] EUDRALEX, *cit*., punto 5.3.1.

[30] Art.10, comma 1, terzo paragrafo, del Codice Comunitario, come sostituito dalla direttiva 27/2004/CE, *cit.*

[31] Considerando n. 9 alla direttiva 27/2004/CE, *cit*.: "*... riguardo ai medicinali generici il cui medicinale di riferimento ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio con procedura centralizzata, i richiedenti l'autorizzazione dovrebbero poter scegliere,* ***a determinate condizioni****, tra le due procedure.*" (grassetto da me aggiunto). EUDRALEX, *cit.*, punti 2.2.; 3.2.1. e 3.2.3.

[32] Considerando n.9 al regolamento 726/2004/CE, *cit.*: sebbene anch'esse un po' criptiche, sembrano più precise le versioni inglese ("*This option may be extended to generic medicinal products authorised by the Community,* ***provided that this in no way undermines*** *either the harmonisation achieved when the reference medicinal product was evaluated*

deferire alle autorità nazionali la valutazione sul medicinale "generico" rischi di pregiudicare le conclusioni raggiunte in sede centralizzata sul farmaco "di riferimento".

In ogni caso[33], sia le autorità nazionali che quella comunitaria applicheranno la disciplina prevista dall'art.10 del Codice Comunitario, e cioè le procedure "abbreviate".

4. PROCEDURA "ABBREVIATA SEMPLICE".

Per ricorrevi, il farmaco di cui si chiede l'autorizzazione all'immissione in commercio deve soddisfare due condizioni.

In primo luogo, è necessario che si tratti di un "*medicinale generico*" secondo la definizione legale ora esistente (utilizzando la vecchia terminologia, ne va rilevata la "*essenziale similarità*" con il medicinale "di riferimento", similarità da intendersi alla luce dei principi enunciati dalla Corte di Giustizia, su cui è poi stata tessuta l'odierna definizione).

In secondo luogo, le indicazioni terapeutiche del "*medicinale generico*" devono essere comprese tra quelle già autorizzate per il farmaco "di riferimento".

Quando ciò accade, il produttore del "*medicinale generico*" potrà ottenerne l'AIC limitandosi semplicemente a richiamare i dati contenuti nel fascicolo del farmaco "di riferimento".

In merito alla portata del diritto ad utilizzare questi ultimi, nella sentenza *Generics*[34] la Corte ha precisato che – una volta scaduto il periodo di protezione conferito ai dati presenti nel fascicolo (su cui *infra*) – l'intero suo contenuto diviene usufruibile da parte di terzi richiedenti l'AIC per il relativo "*medicinale generico*", ivi compresi i risultati delle prove fornite, in epoca successiva all'autorizzazione iniziale, dal titolare del farmaco "di riferimento" per estenderne l'impiego a nuove indicazioni terapeutiche.

5. PROCEDURA "ABBREVIATA IBRIDA".

A ben vedere, è quest'ultima procedura il grimaldello sfruttato dalla Corte di Giustizia per ampliare significativamente le possibilità di accesso al fascicolo del farmaco "di riferimento".

Ciò è avvenuto interpretando le disposizioni della direttiva 65/65/CEE, nella parte in cui contenevano una "riserva"[35] che – a prima vista – sembrava: da un canto, limitare il ricorso alla procedura "abbreviata" ai soli casi in cui dovesse ravvisarsi "*essenziale similarità*" tra il farmaco "di riferimento" e quello "generico"; dall'altro, imporre al richiedente l'AIC per il secondo di fornire idonea documentazione supplementare, qualora il "generico" (pur rispondendo al requisito della "*essenziale similarità*") presentasse indicazioni terapeutiche differenti, rispetto a quelle a suo tempo autorizzate per il medicinale "di riferimento", ovvero differisse quanto alla via di somministrazione o al dosaggio.

Nella sentenza *SangStat*, la Corte ha innanzitutto "letto alla rovescia" il significato di detta "riserva", ponendo piuttosto l'accento sulla circostanza che essa comunque consentiva di presentare la richiesta di AIC per il medicinale "generico", richiamando i dati presenti nel fascicolo del farmaco "di riferimento", quand'anche vi fossero differenze circa le indicazioni terapeutiche ovvero le vie di somministrazione o il dosaggio, ferma sì in tali peculiari circostanze la semplice esigenza di integrare la documentazione, ma limitatamente alle differenze stesse[36]. Ciò posto, la Corte ha poi chiarito che la "procedura abbreviata ibrida", prevista dalla "riserva", si applicava anche in mancanza di "*essenziale similarità*" tra medicinale "di riferimento" e "generico", avallando così indirettamente una concezione di farmaco "generico" in senso lato, e cioè più ampia di quella – poi tradottasi nella definizione giuridica di "*medicinale generico*" di cui alla direttiva 27/2004/CE – che consente di beneficiare della procedura "abbreviata semplice".

Siffatta interpretazione si fonda sulla constatazione che la "riserva" in questione concerne due situazioni eterogenee.

La prima è l'ipotesi in cui il medicinale "di riferimento" non era stato autorizzato per le indicazioni terapeutiche indicate dal richiedente l'AIC per il relativo "generico": in siffatte circostanze, variando solo le indicazioni terapeutiche, i due prodotti restano comunque "*essenzialmente simili*" (in altre parole, il "generico" rientra nell'odierna definizione legale di "*medicinale*

---

or the results of that evaluation") e francese ("*Cette option peut être étendue aux génériques de médicaments autorisés par la Communauté* ***dès lors que*** *l'harmonisation acquise lors de l'évaluation du médicament de référence et les résultats de cette évaluation sont impérativement préservés*"), dove in entrambe per "*option*" pare corretto intendersi la facoltà di scegliere – attribuita al richiedente l'AIC per il "generico" di un farmaco "di riferimento" già autorizzato con decisione comunitaria – se ricorrere alla procedura centralizzata ovvero alle autorità nazionali nel contesto del Mutuo Riconoscimento. Il grassetto alle citazioni è stato da me aggiunto.

[33] Art.3, comma 3, punto a) del regolamento 726/2004/CE, *cit.*, nell'ipotesi di scelta della procedura di Mutuo Riconoscimento al fine di ottenere l'AIC per un "generico" di un farmaco "*di riferimento*" a suo tempo autorizzato dalla Comunità; art.6, comma 1, dello stesso regolamento, se l'AIC per tale "generico" viene chiesta ricorrendo nuovamente alla procedura centralizzata.

[34] Sentenza *Generics*, *cit.*, punto 44 e 47.

[35] Art.4, terzo comma, punto 8, lett.a), sub i)-iii) della direttiva 65/65/CEE, *cit.*, confluito nell'art.10, comma 1, punto a, sub i)-iii), del Codice Comunitario (il cui testo è stato ora sostituito da quello indicato all'art.1, n.8) della direttiva 27/2004/CE, *cit.*).

[36] Sentenza *SangStat*, *cit.*, punto 52 e 55.

generico") e, dunque, presentano la stessa biodisponibilità.

La seconda, invece, è l'ipotesi in cui il medicinale "di riferimento" non era stato autorizzato per le vie di somministrazione o il dosaggio indicato dal richiedente l'AIC per il relativo "generico": giacché qui può variare la biodisponibilità[37], viene così meno la "*essenziale similarità*" tra i due prodotti. Ciò nonostante, osserva la Corte, la "riserva" consente di ricorrere alla "procedura abbreviata ibrida" e, conseguentemente, di utilizzare i dati presenti nel fascicolo del farmaco "di riferimento", salva la loro necessaria integrazione per far fronte alle diversità presenti.

A questo punto del ragionamento, diviene necessario stabilire cosa debba intendersi per farmaco "di riferimento" e come siano richiamabili i dati del suo fascicolo, in presenza di differenze circa la biodisponibilità. Nel caso *SangStat*, ad esempio, la "procedura abbreviata ibrida" era stata utilizzata dal produttore di un farmaco C (denominato SangCya[38]), il quale aveva indicato quale farmaco "di riferimento" il prodotto A (Sandimmun), non bioequivalente. Tuttavia, da quest'ultimo il suo titolare aveva ricavato il prodotto B (Neoral), invece bioequivalente con il farmaco C, come dimostrato mediante apposita documentazione.

Ampliando la portata dei principi (in precedenza illustrati) emersi per effetto della sentenza *Generics*, nella decisione *SangStat* la Corte ha riconosciuto che il farmaco "di riferimento" possa essere la *line extension* – avente la medesima biodisponibilità del "generico" – di un originatore con biodisponibilità invece diversa, a condizione che sia ormai scaduto il periodo di protezione per il fascicolo dell'originatore. Il punto importante, dunque, è che la Corte ha conseguentemente ammesso il diritto ad utilizzare anche i dati contenuti nel fascicolo dell'originatore non bioequivalente. In altre parole, sebbene la Corte stabilisca che sia legittimo utilizzare come riferimento la *line extension*[39], in realtà è l'originatore di quest'ultima ad essere considerato come farmaco "di riferimento", inteso però non in senso statico ma dinamico, e cioè non come il farmaco presentato al momento della richiesta per la sua iniziale AIC, ma come la somma delle sue caratteristiche originarie e di quelle successivamente sviluppate[40]. Se ciò è vero, allora pare lecito affermare che la Corte abbia in buona sostanza riconosciuto che il farmaco "di riferimento" possa anche non presentare la medesima biodisponibilità del "generico", dispensandosi altresì il richiedente l'AIC per il secondo dal fornire le prove[41] (altrimenti necessarie[42]) sugli effetti della diversa biodisponibilità del proprio prodotto rispetto al farmaco preso a riferimento, qualora quest'ultimo sia stato l'originatore di una *line extension*[43] avente la stessa biodisponibilità del medicinale "generico"[44], purché quest'ultima circostanza sia adeguatamente dimostrata.

Ancora, nel caso *Eli Lilly*[45] è stato ammessa la possibilità di ricorrere alla procedura "abbreviata ibrida" al fine di ottenere l'AIC per un medicinale "generico" (Fluoxetina liquid) che, pur differendo dal farmaco "di riferimento" (Prozac in capsule, la cui sostanza attiva era appunto la fluoxetina), presentava tuttavia una "*essenziale similarità*" rispetto ad una variante di quest'ultimo (Prozac liquido), in precedenza ottenuta modificandone semplicemente la forma farmaceutica, fatto nemmeno incidente sulla bioequivalenza di tali prodotti

Riassumendo: dall'esame della giurisprudenza resa nei casi appena citati, si ricava l'impressione che la Corte abbia accolto una nozione unitaria in merito al concetto di fascicolo del farmaco "di riferimento", facendovi

---

[37] Sentenza *SangStat*, *cit.*, punto 51.

[38] Sebbene nella fattispecie il SangCya non costituisse un farmaco copia del Neoral, poiché riferiti alla "procedura abbreviata ibrida", i principi enunciati dalla Corte appaiono applicabili anche rispetto ai medicinali "generici", i quali – in realtà – sono forse i maggiori destinatari della procedura stessa.

[39] Sentenza *SangStat*, *cit.*, punto 65, in cui la Corte chiaramente attribuisce al richiedente l'AIC per il SangCya (il prodotto C) il diritto di rinviare alla documentazione clinica relativa al Neoral (il prodotto B), derivato dallo sviluppo del Sandimmun (il prodotto di riferimento A).

[40] Sentenza *SangStat*, cit., punto 60: "*alla luce della riserva, un simile medicinale* (non bioequivalente, perché somministrato per vie o dosaggi diversi: n.d.r.) *costituisce uno sviluppo del medicinale originale o di riferimento, così come un medicinale destinato ad un impiego terapeutico diverso rispetto al medicinale originale o di riferimento*". Conformi le conclusioni dell'Avvocato Generale, *cit*., punto 46, ultima frase, e punto 53.

[41] Allegato I al Codice Comunitario, come modificato dalla direttiva 63/2003/CE della Commissione, in *GUCE* L 159 del 27 giugno 2003, p.46.

[42] "*Le questioni relative all'essenziale similarità rimangono rilevanti …, dato che, anche ammettendo la possibilità di rinvio ai dati presentati con riguardo al Neoral, la validità dell'autorizzazione all'immissione in commercio del SangCya dipenderebbe nondimeno dalla dimostrazione o che il SangCya è essenzialmente simile al Neoral o al Sandimmun* ***o che sono stati forniti adeguati dati integrativi conformemente alla clausola***": conclusioni dell'Avvocato Generale JACOBS in causa *SangStat*, *cit.*, punto 71, *cit.* (grassetto da me aggiunto).

[43] Conclusioni dell'Avvocato Generale JACOBS in causa *SangStat*, *cit.*, punti da 46 a 53, *cit.*

[44] Sentenza *SangStat*, *cit.*, punto 68 e 72: "*nel caso dell'esame di due domande ibride di AIC dei prodotti B* (nella fattispecie, Neoral: n.d.r.) *e C* (SangCya: n.d.r.), *presentate ai sensi della riserva e facendo riferimento ad un prodotto A* (Sandimmun, originatore del Neoral: n.d.r.), *l'autorità competente di uno Stato membro non viola il principio generale di non discriminazione per il fatto che richiede come condizione di concessione dell'AIC tutti i dati clinici relativi alla biodisponibilità per il prodotto B, ma, dopo aver esaminato i dati presentati per il prodotto B,* ***non richiede gli stessi dati per il prodotto C***"(grassetto da me aggiunto).

[45] Sentenza *Eli Lilly* (*medicinale Prozac*), *cit.*, sempre basata sulla normativa preesistente alla direttiva 27/2004/CE.

confluire tutti i dati concernenti tale medicinale, e cioè quelli depositati sia al momento della richiesta per l'AIC iniziale, sia successivamente in occasione delle eventuali domande di autorizzazione per modificazioni o variazioni di qualsiasi genere, ivi comprese le *line-extensions*, anche se sotto l'aspetto puramente formale queste ultime autorizzazioni sono state ottenute attraverso procedure ben distinte. L'unitarietà del fascicolo, così concepita, sembra allora presupporre una concezione parimenti unitaria del medicinale cui attengono i dati scientifici.

Tale idea, sviluppata dalla Corte sulla base di quanto disposto dalla direttiva 65/65/CEE, trova ora una significativa corrispondenza nella novella al Codice Comunitario apportata dalla direttiva 27/2004/CE. Dunque, la concezione unitaria di medicinale e del relativo fascicolo risulta un'idea fortemente condivisa tra i giudici di Lussemburgo ed il legislatore. In effetti, quest'ultimo ha introdotto il concetto di AIC "*globale*", costituita dall'insieme di tutte le decisioni che, in relazione ad un dato medicinale, ne autorizzano la prima immissione in commercio e qualsiasi successiva modifica o variazione di sorta[46]:

"Quando per un medicinale è stata rilasciata una autorizzazione iniziale all'immissione in commercio ai sensi del primo comma, ogni ulteriore dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e presentazione, nonché le variazioni ed estensioni sono parimenti autorizzati ai sensi del primo comma o sono inclusi nell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale. Tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio in questione sono considerate facenti parte della stessa autorizzazione all'immissione in commercio ***globale***[47]*, in particolare ai fini dell'applicazione dell'articolo 10, paragrafo 1."*

Secondo la Commissione, l'unitarietà del fascicolo viene però interrotta qualora il suo titolare procedesse a combinare la sostanza attiva già autorizzata con un'altra sostanza, ricavando dall'associazione una nuova sostanza[48].

Sebbene gli effetti discendenti dall'introduzione del concetto di AIC "*globale*" non si esauriscano nell'ambito delle procedure autorizzative "abbreviate" (si pensi, ad esempio, alle implicazioni sui *trade names*[49]), merita qui evidenziare che il legislatore – richiamando *"l'art.10, paragrafo 1"*, del Codice Comunitario – si è premurato di specificarne espressamente l'applicabilità proprio in tale contesto.

Anche la regolamentazione della "procedura abbreviata ibrida" viene completamente riformulata dalla menzionata direttiva 27/2004/CE, ma ciò non dovrebbe comportare sensibili conseguenze sulla valenza dei principi giurisprudenziali in precedenza esaminati, giacché i dati normativi che ne costituivano il presupposto non subiscono sostanziali cambiamenti. In effetti, tale procedura (fondata sulla "riserva" di cui alla sentenza *SangStat*[50]) risulta ora così disciplinata[51]:

"Se il medicinale non rientra nella definizione di medicinale generico di cui al paragrafo 2, lettera b), o se non è possibile dimostrare la bioequivalenza[52] *con studi di biodisponibilità, oppure in caso di cambiamenti della o delle sostanze attive, delle indicazioni terapeutiche, del dosaggio, della forma farmaceutica*[53] *o della via di somministrazione rispetto a quelli del medicinale di riferimento, sono forniti i risultati delle prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche appropriate."*

Nel nuovo testo (contenente anche particolari disposizioni per i medicinali biologici[54], sopra non

---

[46] Art.1, punto 5) della direttiva 27/2004/CE, *cit.*, che aggiunge il comma sopra riprodotto al paragrafo n.1 dell'art.6 del Codice Comunitario.

[47] Carattere grassetto da me aggiunto. EUDRALEX, *cit.*, punto 2.3.

[48] EUDRALEX, *cit.*, punto 5.5., 4^ paragrafo.

[49] La concezione, che ha portato all'inserimento del concetto di AIC "*globale*" nella versione ora in vigore del Codice Comunitario, è la stessa che – in occasione dell'emanazione del regolamento 1084/2003 della Commissione (in *GUCE* L 159 del 27 giugno 2003, p.1), precedente di nemmeno un anno alla direttiva 27/2004/CE, *cit.* – ha spinto il legislatore a stabilire: *"il nome di un prodotto medicinale oggetto di «estensione» rimane uguale a quello indicato nell'autorizzazione all'immissione in commercio esistente"* (Allegato II a detto regolamento). Sintetizzando sommamente, un farmaco autorizzato con procedura centralizzata deve avere lo stesso *trade name* in tutta la Comunità, che andrà mantenuto anche per eventuali sue variazioni e/o *line extensions.* Al contrario, secondo la Commissione (EUDRALEX, *cit.*, punto 2.5., ma qualche dubbio è forse lecito in considerazione degli orientamenti espressi dal Tribunale nella sentenza del 10 dicembre 2002, in causa T-123/2000, *Dr. Karl Thomae Gmbh, inedita*) dovrebbe rimanere possibile commercializzare, con *trade names* diversi nei vari Stati membri, i medicinali oggetto di AIC via procedura decentralizzata o Mutuo Riconoscimento, con il solo limite che ciascun prodotto dovrà mantenere il proprio nome iniziale anche per le variazioni e/o *line extensions* che venissero poi da esso derivate, a meno che (EUDRALEX, *cit.*, punto 7.2., quarto paragrafo, e qui le perplessità sono ancora più forti per gli stessi motivi) l'AIC per quest'ultimo consista in una *application* autonoma. Per una comparazione rispetto alla situazione previgente a tale riforma, mi permetto di rinviare al mio scritto *Procedure comunitarie di autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci: le implicazioni sui trade names*, in *Cronache Farmaceutiche*, n.3, 2003, p.55.

[50] Sentenza *SangStat, cit.*, punti 27 e 55.

[51] Art.1, punto 8) della direttiva 27/2004/CE, *cit.*, che sostituisce l'art.10 del Codice Comunitario: nel testo, si riproduce il terzo comma di quest'ultimo, nella nuova formulazione.

[52] EUDRALEX, *cit.*, punto 5.3.2.

[53] EUDRALEX, *cit.*, punto 5.3.2.

[54] Art.10, comma 4, del Codice Comunitario, nel testo sostituito dalla direttiva 27/2004/CE *cit.*

riprodotte), anzi, la "riserva" pare addirittura ampliare le possibilità di ricorrere alla "procedura abbreviata ibrida", giacché diviene esperibile anche "*in caso di cambiamenti della o delle sostanze attive*": da ciò dovrebbe conseguentemente aumentare la possibilità di individuare il medicinale "di riferimento", salvo ovviamente l'obbligo per il richiedente l'AIC di fornire adeguata documentazione integrativa sui risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche appropriate sul proprio farmaco.

Sorge allora il problema di capire sino a che punto possa spingersi il cambiamento della sostanza attiva: in altre parole, è dubbio se il ricorso alla "procedura ibrida abbreviata" sia ammissibile a prescindere dalla modificazione occorsa alla sostanza attiva ovvero se esso debba trovare un qualche limite, ad esempio rappresentato dalla circostanza che il cambiamento nella sostanza attiva rientri tra quelli definiti nell'Allegato II al regolamento 1084/2003 (e cioè si tratti di una variazione classificabile come *line-extension*).

A sostenere la seconda tesi, si potrebbe portare l'opinione espressa dall'Avvocato Generale nel caso *SangStat*, secondo cui l'introduzione di una nuova sostanza attiva nel medicinale "generico" costituiva l'elemento idoneo ad impedire il richiamo ai dati presenti nel fascicolo del farmaco indicato come quello "di riferimento". Egli riteneva, cioè, che il rimando fosse possibile sino quando il farmaco "generico" potesse rappresentare una *line-extension*[55] di quello "di riferimento" (ferma restando la necessità di fornire le prove per suffragare l'ammissibilità di tali modifiche, eventualmente sostituibile dalla dimostrazione che il "generico" era "*essenzialmente simile*" ad una *line-extension* del farmaco "di riferimento"), ma non oltre[56]. Simile parere, però, si fondava su un documento della Commissione, il cui testo ha subito sensibili cambiamenti rispetto a quello ora in vigore[57].

Decidendo il caso, inoltre, la Corte ha sì seguito le conclusioni dell'Avvocato Generale, ma ha però omesso di affrontare – perché inutile al fine di risolvere la fattispecie sottopostale – la questione di tale limite.

Altro elemento per suffragare una lettura restrittiva potrebbe essere quello ricollegabile alla tipologie delle prove cui la "procedura abbreviata ibrida" impartisce la dispensa: giacché vengono menzionate solo quelle precliniche e quelle derivanti dalla sperimentazione clinica[58], essa dovrebbe allora risultare non utilizzabile qualora sia necessario fornire anche prove farmaceutiche[59].

Fermo tale limite, dal tenore letterale della disposizione in esame è però forse adducibile un argomento per ampliare un po' l'ambito di applicazione della procedura "abbreviata ibrida" rispetto a quanto a suo tempo suggerito dall'Avvocato Generale. In effetti, fornendo la citata definizione giuridica di "*medicinale generico*", il legislatore si è preoccupato non solo di precisare in quali circostanze la sostanza attiva rimane essenzialmente la medesima, nonostante subisca alcuni cambiamenti, ma anche di specificare quali dimostrazioni sia in tal caso tenuto a procurare chi ne domandi l'AIC[60]. A ben vedere, trattasi proprio della

---

[55] Come osservato dall'Avvocato Generale JACOBS, al punto 50 delle proprie conclusioni nella sentenza *SangStat, cit.*, "*il concetto di estensione lineare è definito nella guida ad uso dei richiedenti (al Volume 2°, capitolo 1, paragrafo 5.2.) come qualsiasi variazione su un prodotto originale che ricadrebbe nell'ambito di applicazione dell'Allegato II dei regolamenti nn.541/95 e 542/95, salvo che la modifica comporti l'introduzione di un nuovo principio attivo*".

[56] Conclusioni dell'Avvocato Generale JACOBS in causa *SangStat*, punto 46 e 61, *cit*.

[57] In effetti, nelle conclusioni assunte sul caso *SangStat*, il documento richiamato dall'Avvocato Generale si richiamava ad un documento della Commissione (la "*guida ad uso dei richiedenti*" e precisamente il " *Volume 2°, capitolo 1, paragrafo 5.2.)* che così disponeva:

"5.2 Extensions: applications in accordance with Annex II of the Regulations (EEC) No 541/95 as amended … omissis …

Certain changes to a marketing authorisation are considered to fundamentally alter the terms of marketing authorisation and therefore cannot be considered as a variation. For these changes, set out in Annex II of the above mentioned Regulation, a new application must be made.

… omissis …

All changes falling under the scope of Annex II of the above mentioned Regulation are defined as "line extensions" ***except those relating to the active substance where the active substance is viewed as a "new active substance"***. (grassetto e sottolineatura da me aggiunti)

I due citati regolamenti del 1995 risultano tuttavia attualmente abrogati, poiché rispettivamente sostituiti dai regolamenti della Commissione 1084/2003 (*cit.*) e 1085/2004 (in *GUCE* L 159 del 27 giugno 2003, p.24). L'Allegato II a questi due ultimi, comunque, continua a prevedere che alcuni tipi di modifiche ai principi attivi (individuate con modalità un po' diverse rispetto a quanto avveniva nell'Allegato II ai regolamenti abrogati, ma per molti aspetti il disposto resta simile) rientrano nelle domande di estensione. Dunque, il documento in questione – ENTR/F2/BL D(2002), *Revision 3* del novembre 2005 (EUDRALEX, *cit.*) – presenta oggi una formulazione diversa: si veda il corrispondente punto 7.2.

[58] Art.10, comma 3, del Codice Comunitario, nel testo sostituito dalla direttiva 27/2004 CE, *cit.*

[59] EUDRALEX, *cit.*, punto 5.2., per quanto concerne le prove richieste nell'ambito della procedura di autorizzazione a cognizione piena, ai sensi dell'art.8, comma 3, del Codice Comunitario.

[60] Art.10, comma 2, lett.b), del Codice Comunitario, nel testo sostituito dalla direttiva 27/2004 CE, *cit.*: "*i vari sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva sono considerati la stessa sostanza attiva, se non presentano significative proprietà relative alla sicurezza e/o efficacia. In tal caso il richiedente deve trasmettere informazioni supplementari destinate a fornire la prova della sicurezza e/o efficacia dei vari sali, esteri i derivati di una sostanza attiva autorizzata*".

maggior parte delle ipotesi considerate dall'Avvocato Generale. E' allora forse corretto pensare che il legislatore abbia voluto riferirsi a qualcosa di differente, rispetto ai predetti cambiamenti inidonei a mutare la natura del principio attivo, quando egli ha stabilito che, nell'ambito della "procedura abbreviata ibrida", il richiedente l'AIC per il "generico" debba produrre i risultati delle prove cliniche o delle sperimentazioni precliniche appropriate "*in caso di cambiamento della o delle sostanze attive*". A riprova, la Commissione in effetti ritiene ora[61] che, debitamente integrata con le prove cliniche e precliniche, la procedura in questione sia altresì utilizzabile anche quando la sostanza attiva utilizzata nel "generico" presenta differenze tali rispetto a quella impiegata nel farmaco "di riferimento", da far comunque considerare la prima come una nuova sostanza rispetto alla seconda. Trattasi cioè dei casi espressamente previsti in un apposito documento della Commissione[62].

Cosa diversa è invece l'istanza di AIC per farmaci contenenti sostanze attive presenti nella composizione di medicinali già autorizzati ma non ancora usate in associazione a fini terapeutici: il caso trova infatti specifica regolamentazione nel nuovo art.10 *ter* del Codice Comunitario[63]. A ben vedere, il farmaco ottenuto mediante siffatta associazione non può essere considerato un "generico", nemmeno in senso molto lato, dei vari medicinali in cui è presente una sola delle varie sostanze attive oggetto della combinazione. Ciò nonostante, anche in tali circostanze beneficia di qualche agevolazione chi richiede l'AIC per il farmaco contenente detta associazione. Difatti, sebbene sia necessario presentare un dossier completo, le informazioni scientifiche relative ai singoli componenti dell'associazione possono essere tratte dai fascicoli dei medicinali rispettivamente contenenti uno dei componenti stessi. Resta comunque indispensabile fornire le prove cliniche e precliniche a suffragio della sicurezza e dell'efficacia per le nuove indicazioni terapeutiche cui è preordinato l'impiego della nuova sostanza così ottenuta.

6. PROCEDURA "ABBREVIATA BASATA SULLA LETTERATURA SCIENTIFICA".

Nel nuovo testo[64], il Codice Comunitario mantiene la possibilità di ricorrere alla letteratura scientifica, introducendo alcune precisazioni rispetto a quanto in precedenza previsto.

Il richiedente l'AIC, infatti, è dispensato dal fornire i risultati delle prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche, se – ricorrendo alla letteratura scientifica appropriata – è in grado di dimostrare che le "*sostanze attive*" (qui è introdotta una precisazione terminologica, giacché prima si parlava di "*componente*") del proprio medicinale sono di impiego medico "*ben consolidato nella Comunità da almeno dieci anni*" (in precedenza si parlava di impiego "*ben noto*", senza indicazioni temporali) e "*presentano una riconosciuta efficacia ed un livello accettabile di sicurezza*" (nessuna modifica) secondo le condizioni stabilite in un apposito allegato[65].

La nuova versione del Codice Comunitario sottolinea che, in siffatte circostanze, per dispensa non deve intendersi l'esenzione dal fornire le prove circa le qualità del medicinale di cui si richiede l'AIC, ma che le stesse possono essere apportate utilizzando la letteratura scientifica[66].

Ciò corrisponde a quanto sancito in passato dalla Corte nel caso *Scotia Pharmaceuticals*[67], dove venne stabilito che la procedura in questione dispensava sì il richiedente dall'effettuare le prove sulla sicurezza, efficacia e qualità del farmaco, ma lo obbligava comunque a dimostrare "*riferendosi in modo dettagliato alla letteratura scientifica pubblicata, che le prove …*

[61] EUDRALEX, *cit.*, punto 5.3.2. (terzo paragrafo) nonché 5.3.3.

[62] EUDRALEX, *cit.*, *Allegato III* (richiamato dal punto 5.3.2., terzo paragrafo, citato alla nota precedente): "*DEFINITION OF A NEW ACTIVE SUBSTANCE*
A new chemical, biological or radiopharmaceutical active substance includes:
- a chemical, biological or radiopharmaceutical substance not previously authorised as a medicinal product in the European Union;
- an isomer, mixture of isomers, a complex or derivative or salt of a chemical substance previously authorised as a medicinal product in the European Union but differing in properties with regard to safety and efficacy from that chemical substance previously authorised;
- a biological substance previously authorised as a medicinal product in the European Union, but differing in molecular structure, nature of the source material or manufacturing process;
- a radiopharmaceutical substance which is a radionuclide, or a ligand not previously authorised as a medicinal product in the European Union, or the coupling mechanism to link the molecule and the radionuclide has not been authorised previously in the European Union".

[63] Art.10 *ter* del Codice Comunitario (corrispondente all'art.10b nel testo consolidato in lingua inglese), introdotto dalla direttiva 27/2004 CE, *cit.*: in caso di richiesta di AIC per farmaci contenenti sostanze attive presenti nella composizione di medicinali già autorizzati, ma non ancora usate in associazione a fini terapeutici, la norma impone sì la presentazione dei risultati delle nuove prove precliniche o delle nuove sperimentazioni cliniche relative all'associazione delle sostanze attive, ma dispensa il richiedente dal fornire la documentazione scientifica su ogni singola sostanza attiva utilizzata.

[64] Art.10 *bis* del Codice Comunitario (corrispondente all'art.10a nel testo consolidato in lingua inglese), introdotto dalla direttiva 27/2004 CE, *cit.* EUDRALEX, *cit.*, punto 5.5.

[65] Allegato I, parte 2, al Codice Comunitario, come modificato dalla direttiva 63/2003/CE della Commissione, *cit.*

[66] EUDRALEX, *cit.*, punto 5.4.

[67] Sentenza *Scotia Pharmaceuticals*, *cit.*, punto 17.

sono state realizzate precedentemente e che hanno dimostrato che il componente o i componenti della specialità medicinale soddisfano i criteri" richiesti per l'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto. Conseguentemente, la Corte chiariva che la presenza di lacune nella letteratura scientifica impediva l'impiego di tale procedura[68], ritenendo ininfluente la circostanza che simile rigore ne confinava l'applicabilità ad ipotesi eccezionali[69].

Ci si può poi domandare se non sussista anche qualche spazio per un ricorso "ibrido" alla letteratura scientifica, nel contesto di quanto ora disposto al comma 5 dell'art.10 del Codice Comunitario, dedicato al caso della richiesta di una nuova indicazione terapeutica per "*una sostanza di impiego medico ben noto*", seppure disciplinato nella diversa ottica di concedere un periodo di protezione ai dati forniti dall'autore della scoperta. Ci si chiede cioè se, accanto agli "*studi preclinici o clinici*" imposti dalla norma, vi sia modo per integrare le prove relative agli aspetti noti della sostanza con il richiamo alla letteratura scientifica. La Commissione sembra orientata ad ammetterlo, seppure nel contesto di una procedura di autorizzazione basata sull'art.8, comma 3, del Codice Comunitario[70].

7. Durata temporale della protezione per il fascicolo.

Durante il periodo in cui il fascicolo del farmaco "di riferimento" gode di protezione, i dati ivi contenuti non possono essere richiamati da chi voglia utilizzarli nel contesto di una procedura "abbreviata". Considerata la ben maggiore durata temporale dei diritti di esclusiva discendenti dai diritti di privativa industriale rispetto a quella della protezione del fascicolo, per il produttore del farmaco "di riferimento" quest'ultimo mezzo di tutela diventa particolarmente significativo qualora il primo non operi per ragioni diverse dalla scadenza naturale della sua durata. In tali circostanze, dunque, qualsiasi concorrente potrà produrre e commercializzare da subito il relativo "generico", ma la sua AIC sarà ottenibile solo mediante una richiesta a cognizione piena per tutto il periodo in cui vige la protezione del fascicolo relativo al farmaco "di riferimento". In altre parole, essendo impossibile il ricorso ad una procedura "abbreviata" in pendenza della protezione del fascicolo, tale soggetto sarà costretto a presentare un dossier completo, sostenendo di tasca propria i costi per tutte le prove farmaceutiche, cliniche e precliniche necessarie, altrimenti evitabili – del tutto o parzialmente, a seconda dei casi – una volta terminato il periodo in questione.

Come già anticipato, per effetto della novella apportata nel 2004 al Codice Comunitario, il periodo di tutela accordato ai dati contenuti nel fascicolo del farmaco "di riferimento" ha subito alcune modificazioni.

Giacché nei casi sino ad ora esaminati la Corte si è pronunciata sulla base della previgente normativa, i principi così sanciti vanno adattati per tenere conto del cambiamento successivamente apportato dal legislatore alla durata temporale della protezione, ferma restando la loro validità sotto ogni altro profilo.

Secondo la vecchia formulazione, i dati contenuti nel fascicolo del farmaco "di riferimento" (nella sua accezione unitaria, come già spiegato), godevano di una protezione di 6 ovvero 10 anni, a seconda di quando discrezionalmente deciso in via generale da ogni singolo Stato, decorrenti dal momento della sua prima AIC. Tale medicinale, inoltre, doveva trovarsi in commercio nel paese dove si chiedeva l'AIC per il "generico".

Con riferimento a quest'ultimo requisito, nella sentenza *AstraZeneca*[71] la Corte ha precisato che il legislatore intendeva non che il farmaco "di riferimento" si trovasse effettivamente sul mercato, ma che la sua AIC fosse ancora valida (e cioè essa non risultasse revocata per ragioni ricollegabili alla sicurezza del medicinale ovvero il produttore non ne avesse spontaneamente sospesa la commercializzazione per analoghi motivi) nel momento in cui veniva attivata la procedura abbreviata per il relativo "generico". L'unica eccezione a tale regola si fonda sulla circostanza che, una volta ritirato dal mercato il farmaco "di riferimento" in base ad una scelta di natura meramente economica, il produttore non è più soggetto agli obblighi di farmacovigilanza. Di conseguenza, secondo la Corte in tali circostanze le autorità nazionali potrebbero rifiutarsi di dare corso alla procedura abbreviata, qualora ravvisassero specifici motivi "*concretamente identificati*", ricollegabili all'assenza di un significativo periodo di farmacovigilanza sul medicinale "di riferimento": siffatta situazione viene infatti considerata idonea a suggerire, nell'interesse della salute pubblica, l'opportunità di seguire la procedura di autorizzazione a cognizione piena anche per il "generico"[72].

In base alla nuova disciplina ora sancita all'art.10 del Codice Comunitario[73], invece, si distingue tra due divieti, posti a tutela per l'industria farmaceutica innovativa: quello ad utilizzare i dati contenuti nel fascicolo del medicinale "*di riferimento*"[74], da concepirsi sempre in senso unitario secondo i menzionati principi enunciati dalla Corte di Giustizia e recepiti nel citato concetto di AIC "*globale*"; quello ad immettere in commercio il "generico" prima che sia

[68] Sentenza *Scotia Pharmaceuticals, cit.*, punto 24.
[69] Sentenza *Scotia Pharmaceuticals, cit.*, punto 22.
[70] EUDRALEX, *cit.*, punto 5.4.

[71] Sentenza *AstraZeneca (medicinale Losec Entero), cit.*, punto n.49.
[72] Sentenza *AstraZeneca (medicinale Losec Entero), cit.*, punto n.53.
[73] Art.10, comma 1, del Codice Comunitario, nel testo sostituito dalla direttiva 27/2004 CE, *cit.*
[74] Art.10, comma 1, primo paragrafo, del Codice Comunitario, nel testo sostituito dalla direttiva 27/2004/CE *cit.*

comunque decorso un dato periodo (su cui subito *infra*) dalla concessione della prima AIC al relativo farmaco "*di riferimento*"[75].

Entriamo un po' nel dettaglio.

Adesso, la commercializzazione del medicinale "*di riferimento*" deve risultare autorizzata oppure esserlo stato[76] – in seguito alla presentazione di una domanda "autonoma", ai sensi dell'art.6 del Codice Comunitario[77] – per almeno otto anni in uno Stato membro[78] (mediante AIC soggetta a Mutuo Riconoscimento) o nella Comunità (attraverso AIC centralizzata). Così riformulata, la previsione legislativa dovrebbe sostanzialmente aderire all'orientamento espresso dalla Corte nella pronuncia *AstraZeneca* appena citata. Fermi tali principi, se ciò è avvenuto, il "generico" andrà autorizzato anche negli Stati in cui sia invece mancata la commercializzazione del farmaco "di riferimento", il che porta a parlare di farmaco "europeo di riferimento". Per contro, si può discutere su cosa accade in carenza di qualsiasi atto di commercializzazione del farmaco "di riferimento" entro tre anni dall'ottenimento dell'AIC, giacché quest'ultima decade[79]. Tale circostanza parrebbe infatti giustificare la decisione delle autorità regolatorie di non seguire la procedura "abbreviata" per il generico.

Nel nuovo testo[80], inoltre, il Codice Comunitario vieta[81] che un farmaco "generico" [82], autorizzato mediante procedura "abbreviata", venga comunque posto in commercio "*finché non sono trascorsi dieci anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento*". Tale decennio aumenta però di un anno in una specifica circostanza, e cioè qualora il titolare dell'AIC del medicinale "*di riferimento*" abbia ottenuto – durante i primi otto anni del decennio stesso – l'autorizzazione per una nuova indicazione terapeutica ritenuta (al momento, si direbbe[83], della valutazione scientifica circa la concessione dell'AIC per siffatta variazione) "*portatrice di un beneficio clinico significativo rispetto alle terapie esistenti*[84]". Stabilire con precisione quali siano i parametri, per capire quando una nuova indicazione terapeutica presenti simili caratteristiche, pare piuttosto arduo, da cui discende l'impressione che si tratterà di una questione verosimilmente comportante valutazioni caratterizzate da notevole discrezionalità tecnica[85] e, come tali, difficilmente sindacabili in sede contenziosa[86].

L'introduzione di detto meccanismo estensivo rappresenta la risposta sul piano legislativo ad un'esigenza prospettata – all'epoca infruttuosamente – dalla Commissione durante il processo per il caso *Generics*, in cui quest'ultima aveva evidenziato la necessità di proteggere in modo autonomo le "*indicazioni terapeutiche che rappresentano un'innovazione terapeutica maggiore che necessita di nuovi esami farmacologici, tossici o clinici completi*"[87]. La Corte negò che in simili circostanze il fascicolo del farmaco "di riferimento" godesse di una tutela supplementare, poiché ciò non era previsto dalle disposizioni allora vigenti[88].

---

[75] Art.10, comma 1, secondo e quarto paragrafo, del Codice Comunitario, nel testo sostituito dalla direttiva 27/2004/CE *cit*.

[76] Art.10, comma 1, primo paragrafo, del Codice Comunitario, nel testo sostituito dalla direttiva 27/2004 CE, *cit.*

[77] Art.10, comma 2, lett. a), del Codice Comunitario, nel testo sostituito dalla direttiva 27/2004 CE, *cit.*

[78] EUDRALEX, *cit.*, punto 5.3.1.

[79] EUDRALEX, *cit.*, punto 2.4.2. e 5.3.

[80] Applicabile se l'AIC del farmaco "di riferimento" è stata presentata: dopo il 30 ottobre 2005, se trattasi di AIC oggetto di procedura decentralizzata o di Mutuo Riconoscimento; dopo il 20 novembre 2005, se all'AIC è stata applicata la procedura centralizzata. EUDRALEX, *cit.*, punto 6.1.2.

[81] Art.10, comma 1, secondo paragrafo, del Codice Comunitario, nel testo sostituito dalla direttiva 27/2004/CE *cit*.

[82] Giacché il testo ora vigente dell'art.10, comma 1, secondo paragrafo, del Codice Comunitario parla di "*un medicinale generico autorizzato ai sensi della presente disposizione*", e cioè mediante tutte le procedure previste nell'art.10 stesso (che contempla sia quella "abbreviata", sia quella "abbreviata ibrida"), pare corretto ritenere che il legislatore abbia così inteso riferirsi a tutti i medicinali "generici" – intendendoli dunque in senso lato – e non solo a quelli che rientrano nella nozione giuridica di "*medicinale generico*" fissata al comma 2, punto b), sempre dell'art.10 in questione.

[83] Conforme l'art.14, comma 11, del regolamento 726/2004/CE, *cit.*

[84] Art.10, comma 1, quarto paragrafo, del Codice Comunitario, nel testo sostituito dalla direttiva 27/2004/CE *cit*.

[85] In effetti, la Commissione si limita a dire che dovranno essere chiaramente indicati i motivi per cui si considererà integrato il requisito del "*beneficio clinico significativo*", ma restano indeterminati i criteri per identificarne l'esistenza: EUDRALEX, *cit*., punto 6.2.

[86] Per capire come possa essere arginata giudizialmente la discrezionalità tecnica valutativa sussistente in sede amministrativa sulle decisioni in tema di AIC, è forse possibile richiamare quanto accade nel diritto *antitrust* comunitario sulle concentrazioni industriali, dove l'adozione dei vari provvedimenti lì previsti da parte della Commissione e delle competenti Autorità nazionali soggiace spesso a complesse indagini di carattere economico/finanziario, che – di fatto – risultano difficilmente sindacabili in sede giurisdizionale. Secondo la Corte (sentenza del 15 febbraio 2005, in causa C-12/03 P, *Tetra Lawal*), infatti, il controllo giurisdizionale, pur dovendo tenere in considerazione l'ampio potere discrezionale implicito nelle regole di carattere economico caratterizzanti detta materia, deve tuttavia estendersi alla valutazione sia dell'esattezza materiale degli elementi di prova raccolti dalla Commissione, sia della loro attendibilità e coerenza, sia della loro esaustività.

[87] Sentenza *Generics*, *cit*., punto 45. Anche l'Avvocato Generale JACOBS, nelle proprie conclusioni sulla causa *SangStat*, *cit*., punto 61, concordava sulla necessità di riconoscere "*una protezione aggiuntiva dei dati alle modificazioni più significative apportate al prodotto originale*", individuandole però in "*quelle che comportano l'introduzione di un nuovo principio attivo*".

[88] Sentenza *Generics*, *cit*., punto 47.

In base a quanto ora disposto dal Codice Comunitario, dunque, l'ottenimento dell'AIC per una nuova indicazione terapeutica del farmaco "*di riferimento*", avente le suddette caratteristiche, comporta non la concessione di una protezione autonoma ai dati del fascicolo relativi all'estensione dell'autorizzazione, ma l'aumento di un anno al periodo di divieto a commercializzare del tutto il relativo "generico"[89].

Alla luce di quanto sopra, se si guarda alla nuova normativa nella prospettiva dell'interesse delle imprese farmaceutiche produttrici di "generici", pare corretto distinguere tra il loro diritto di accesso ai dati contenuti nel fascicolo relativo al medicinale "*di riferimento*" e quello ad immettere in commercio – se autorizzati – i loro prodotti. Mentre il secondo è sicuramente condizionato dalla circostanza che l'AIC iniziale per il farmaco "*di riferimento*" sia stata concessa da almeno dieci anni (eventualmente aumentabili di uno, come appena illustrato), il primo sembra invece insorgere – a meno che a ciò non ostino diritti di privativa industriale – semplicemente quando il medicinale "*di riferimento*" è ovvero è stato autorizzato per almeno otto anni in uno Stato membro o nella Comunità.

Se ne ha conferma dalle corrispondenti nuove disposizioni per la procedura centralizzata, rappresentate dall'art.14 comma 11, del regolamento 726/2004/CE[90]. Il testo di detta norma chiaramente distingue tra i due diversi periodi di protezione riconosciuti alle industrie farmaceutiche innovative: quello ai dati, contenuti nel fascicolo dei farmaci oggetto di AIC comunitaria, e quello (non discendente da diritti di privativa industriale) alla commercializzazione di tali prodotti. Considerato che i "generici" dei farmaci ora in questione possono essere in via di massima alternativamente autorizzati mediante procedura centralizzata, decentralizzata o di Mutuo Riconoscimento[91] e che – in ogni caso[92] – le competenti autorità applicano sempre l'art.10 del Codice Comunitario, pare doversi attribuire lo stesso significato a quanto rispettivamente stabiliscono le due norme citate in merito al contenuto della protezione.

Come prospettata dal legislatore, potrebbe però non cogliersi la natura della protezione alla commercializzazione derivante dalle disposizioni in materia di AIC, giacché vi è il rischio di confonderla con le esclusive riconosciute dai diritti di proprietà industriale, nonostante in entrambe i testi normativi menzionati venga espressamente detto che queste ultime non sono pregiudicate dall'istituzione della prima. Per eliminare simili equivoci, è forse bene presentare tale protezione alla commercializzazione sotto un'ottica diversa, e cioè come una forma attenuata di tutela accordata ai dati contenuti nel fascicolo del farmaco "*di riferimento*". Seguendo quest'idea, lo sforzo delle imprese innovatrici, tradottosi nella predisposizione del fascicolo – unitariamente inteso – per il farmaco "*di riferimento*", otterrebbe: una protezione assoluta nel corso dei primi otto anni, nel senso che ai concorrenti produttori di "generici" sarebbe impedito accedere ai dati; successivamente, resterebbe una protezione affievolita, giacché per altri due anni (aumentabili di uno[93]) i concorrenti potrebbero fare un uso limitato di tali dati, essendo loro consentito di utilizzarli solo per le proprie ricerche ovvero per iniziare a predisporre le istanze di AIC per i "generici", ma non ancora per conseguire un'autorizzazione sulla base di procedure "abbreviate".

La prospettata distinzione, tra il momento in cui insorge il diritto di accesso al fascicolo del farmaco "*di riferimento*" rispetto a quello in cui il relativo "generico" può essere messo in commercio, trova una conferma nella circostanza che, sempre all'art.10, il Codice Comunitario sembra contenere altre disposizioni fondate sulla medesima *ratio*. Difatti, viene riconosciuto che l'esecuzione di studi e sperimentazioni, necessarie per predisporre proprio le prove imposte nell'ambito delle procedure "abbreviate", non costituisce violazione dei diritti di privativa industriale[94], e dunque risulta così ammessa la legittimità di condotte poste in essere quando pacificamente i medicinali "generici" non sono commerciabili, ma prodromiche alla loro immissione sul mercato.

Caso diverso è invece quello, cui si è già accennato, dei dati contenuti nel fascicolo per la richiesta di AIC di un farmaco

"generico" consistente in una nuova indicazione terapeutica per "*una sostanza di impiego medico ben*

[89] EUDRALEX, *cit*., punto 6.2.

[90] Regolamento 726/2004/CE, *cit*., il cui art.14, comma 11, stabilisce: "*Fatto salvo il diritto relativo alla protezione della proprietà industriale e commerciale, i medicinali per uso umano autorizzati ai sensi del presente regolamento beneficiano di* ***una protezione dei dati*** *per la durata di otto anni* ***e*** *di* ***una protezione della commercializzazione*** *per la durata di dieci anni, che è prolungata, nell'ultimo caso, fino ad un massimo 11 anni se, durante i primi otto anni di tale periodo decennale, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ottiene un'autorizzazione per una o più nuove indicazioni terapeutiche le quali, nel corso della valutazione scientifica precedente alla loro autorizzazione, sono considerate apportare un beneficio clinico significativo rispetto alle terapie esistenti*" (grassetto da me aggiunto). Si veda anche l'art.89 del regolamento stesso, in merito alla data cui è stata differita l'entrata in vigore di detto periodo di protezione.

[91] Art.3, comma 3, del regolamento 726/2004/CE, *cit*.

[92] Art.3, comma 3, punto a), ed art.6, comma 1, del regolamento 726/2004/CE, *cit*.

[93] Trattasi dell'ipotesi, già illustrata, in cui il titolare del farmaco "*di riferimento*" ottenga, entro otto anni dalla concessione dell'AIC iniziale, un'ulteriore autorizzazione per una nuova indicazione terapeutica comportante un beneficio clinico significativo rispetto alle terapie esistenti al momento in cui viene valutata la richiesta di tale autorizzazione.

[94] Art.10, comma 6, del Codice Comunitario, introdotto dalla direttiva 27/2004/CE, *cit*.

noto". In considerazione dello sforzo economico sostenuto per effettuare le necessarie prove cliniche e precliniche, ad essere premiato è il produttore del farmaco "generico" avente simili caratteristiche. A tale fascicolo, infatti, il Codice Comunitario concede ora un anno di protezione. Secondo la Commissione, ciò vale anche quando la relativa AIC abbia seguito una procedura diversa da quella appositamente prevista dal Codice stesso all'art.10, comma 5[95].

8. CONCLUSIONI.

I principi, enunciati dalla Corte di Giustizia in materia di farmaci "generici", confluiscono ora nel nuovo testo del Codice Comunitario, il quale riconosce in via normativa il diritto delle industrie farmaceutiche loro produttrici ad utilizzare – una volta scaduto il periodo di protezione, che è stato ridefinito – tutti i dati presenti nel fascicolo del farmaco "*di riferimento*" da intendersi in senso "globale", riunente cioè tutta la documentazione fornita sia in occasione della richiesta iniziale di AIC per quest'ultimo, sia in un momento successivo per l'autorizzazione di modificazioni, variazioni o *line extensions* di sorta, ivi comprese quelle relative a nuove indicazioni terapeutiche comportanti un significativo beneficio rispetto alle terapie esistenti. Frutto della dichiarata intenzione[96] del legislatore di agevolare la produzione di farmaci "generici", la novella al Codice Comunitario si presenta come il compromesso tra la necessità di tutelare comunque le imprese veramente innovatrici e l'adesione all'orientamento espresso dalla Corte di Giustizia, teso ad evitare non solo la ripetizione di prove sull'uomo e sull'animale non suffragate da imperiosa necessità[97], ma soprattutto ad impedire che la tutela ai dati del fascicolo dei medicinali "di riferimento" si trasformasse in un'estensione della protezione conferita a questi ultimi prodotti dai diritti di privativa industriale[98].

[95] Art.10, comma 6, del Codice Comunitario, introdotto dalla direttiva 27/2004/CE, *cit*. EUDRALEX, *cit.*, punto 6.3.

[96] Considerando n.14 alla direttiva 27/2004/CE, *cit.*

[97] Sentenza *Generics*, *cit*., punto 83; sentenza *SangStat*, *cit.*, punto 46; sentenza *SmithKline Beecham*, *cit*., punto 41.

[98] Sentenza *Generics*, *cit*., punti 73 e 82; sentenza *SangStat*, *cit.*, punto 62; conclusioni dell'Avvocato Generale JACOBS in causa *SangStat*, *cit*., punto 59.