



La Corte di Giustizia si pronuncia sulla decisione dell'EMA recante diniego di convalida della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale per uso umano

📅 22/03/2023

📖 DIRITTO EUROPEO E DELLA CONCORRENZA, FARMACEUTICO E LIFE SCIENCES, CONTENZIOSO

Marco Stillo

In data 16 marzo 2023, la Corte di Giustizia dell'Unione Europea si è pronunciata nelle Cause riunite da C-438/21 P a C-440/21 P, *Commissione/ Pharmaceutical Works Polpharma e EMA*, sulle impugnazioni con cui la Commissione Europea, la *Biogen Netherlands BV* ("Biogen") e l'Agenzia europea per i medicinali (*European Medicines Agency*, EMA) chiedevano l'annullamento della sentenza del 5 maggio 2021¹ con cui il Tribunale dell'Unione Europea aveva annullato la

decisione dell'EMA del 30 luglio 2018 recante diniego di convalida della domanda presentata dalla *Pharmaceutical Works Polpharma S.A.* ("Polpharma") al fine di ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di una versione generica del medicinale *Tecfidera*.

Questi i fatti.

In data 9 agosto 1994, il *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte* (Istituto federale tedesco per i medicinali

¹ Tribunale 05.05.2021, Causa T-611/18, *Pharmaceutical Works Polpharma S.A. contro Agenzia europea per i medicinali*.

e i dispositivi medici, “BfArM”) aveva rilasciato alla *Fumapharm AG* (“Fumapharm”) due AIC relative a due dosaggi di un medicinale denominato *Fumaderm*², indicato per il trattamento della psoriasi e il cui periodo di protezione regolamentare (PRD) dei relativi dati era terminato nel 2004³. Successivamente, in data 28 febbraio 2012 la Biogen, cui tali AIC erano state da ultimo trasferite, aveva presentato all’EMA una domanda di AIC del medicinale per uso umano *Tecfidera*, che era stato autorizzato⁴ dalla Commissione in data 30 gennaio 2014 come medicinale monosostanza, composto da DMF, e indicato per il trattamento della sclerosi a placche. Secondo la Commissione, inoltre, il *Tecfidera* e il

Fumaderm non facevano parte della stessa AIC globale.

In data 27 novembre 2017, la Polpharma aveva depositato una domanda presso l’EMA volta ad ottenere conferma che essa era autorizzata a depositare una domanda di AIC secondo la procedura centralizzata⁵ per un medicinale generico denominato *Dimethyl Fumarate Pharmaceutical Works Polpharma*, derivato dal medicinale di riferimento *Tecfidera*. Con la decisione del 30 luglio 2018, tuttavia, l’EMA aveva informato la Polpharma di non essere in grado di convalidare la sua domanda in quanto il *Tecfidera* e il medicinale già autorizzato *Fumaderm* non facevano parte della stessa autorizzazione globale per il

² Il *Fumaderm* era stato autorizzato come associazione di sostanze medicinali fissa di fumarato di dimetile o dimetilfumarato (DMF) e di vari sali di etil-idrogeno-fumarato (MEF).

³ Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, GUUE L 311 del 28.11.2001. L’articolo 10 della Direttiva al paragrafo 1 dispone: “... *In deroga all’articolo 8, paragrafo 3, lettera i), e fatto salvo il diritto sulla tutela della proprietà industriale e commerciale, il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche se può dimostrare che il medicinale è un medicinale generico di un medicinale di riferimento che è o è stato autorizzato a norma dell’articolo 6 per almeno otto anni in uno Stato membro o nella Comunità.*”

Un medicinale generico autorizzato ai sensi della presente disposizione non può essere immesso in commercio finché non sono trascorsi dieci anni dall’autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento.

Il primo comma si applica anche se il medicinale di riferimento non è stato autorizzato nello Stato membro in cui è presentata la domanda relativa al medicinale generico. Il tal caso il richiedente indica nella domanda il nome dello Stato membro in cui il medicinale di riferimento è o è stato autorizzato. Su richiesta dell’autorità competente dello Stato membro in cui è presentata la domanda, l’autorità competente dell’altro Stato membro trasmette, entro un mese, la conferma che il medicinale di riferimento è o è stato autorizzato, insieme alla composizione completa del medicinale di riferimento e, se necessario, ad altra documentazione pertinente.

Il periodo di dieci anni di cui al secondo comma è esteso ad un massimo di undici anni se durante i primi otto anni di tale decennio il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio ottiene un’autorizzazione per una o più indicazioni terapeutiche nuove che, in occasione della valutazione scientifica ai fini dell’autorizzazione, sono ritenute portatrici di un beneficio clinico significativo rispetto alle terapie esistenti...”

⁴ Dec. Comm. C(2014) 601 final del 30 gennaio 2014 che accorda l’autorizzazione ad immettere in commercio il *Tecfidera* – dimetilfumarato, un medicinale per uso umano.

⁵ Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che istituisce procedure comunitarie per l’autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l’agenzia europea per i medicinali, GUUE L 136 del 30.04.2004. L’articolo 3 del Regolamento al paragrafo 3 dispone: “... *Un medicinale generico di un medicinale di riferimento autorizzato dall’Unione può essere autorizzato dalle autorità competenti degli Stati membri a norma della direttiva 2001/83/CE, alle seguenti condizioni:*

a) la domanda di autorizzazione è presentata a norma dell’articolo 10 della direttiva 2001/83/CE;
b) il riassunto delle caratteristiche del prodotto è, in tutti gli aspetti pertinenti, coerente con quello del medicinale autorizzato dall’Unione, salvo per le parti del riassunto delle caratteristiche del prodotto che si riferiscono a indicazioni o a forme di dosaggio ancora coperte dal diritto di brevetto al momento dell’immissione in commercio del medicinale generico; e
c) il medicinale generico è autorizzato con la stessa denominazione in tutti gli Stati membri in cui è stata presentata la domanda. Ai fini della presente disposizione tutte le versioni linguistiche della denominazione comune internazionale (DCI) sono considerate una stessa denominazione...”

motivo che il MEF e il DMF erano entrambi attivi e non erano la stessa sostanza attiva, in quanto non rientravano nello stesso gruppo funzionale terapeutico.

Di conseguenza, la Polpharma aveva proposto un ricorso volto all'annullamento della decisione dell'EMA dinanzi al Tribunale dell'Unione, che ne aveva accolto l'eccezione di illegittimità constatando che tale decisione, che a sua volta si basava su quella della Commissione del 30 gennaio 2014, era priva di fondamento e doveva essere annullata. La Biogen, l'EMA e la Commissione si erano pertanto rivolte alla Corte di Giustizia, deducendo quattro motivi di impugnazione.

Con il primo motivo d'impugnazione nella Causa C-439/21 P, la Biogen addebitava al Tribunale di aver commesso un errore di diritto concludendo per la ricevibilità dell'eccezione di illegittimità sollevata contro la decisione della Commissione del 30 gennaio 2014, quando invece tale decisione avrebbe potuto essere impugnata direttamente dalla Polpharma nel 2014.

Secondo la Corte, tuttavia, la conclusione del Tribunale secondo cui la Polpharma non sarebbe stata legittimata a proporre, sul fondamento dell'articolo 263 del Trattato sul Funzionamento dell'Unione Europea (TFUE)⁶, un ricorso volto all'annullamento della decisione della Commissione del 30 gennaio 2014 si basava, in ogni caso, sulla constatazione che quest'ultima non aveva un interesse ad agire concreto e attuale contro tale decisione. Di conseguenza, il primo motivo d'impugnazione nella Causa C-439/21 P dev'essere respinto in quanto inoperante.

Con il secondo motivo d'impugnazione nella Causa C-438/21 P, il secondo motivo d'impugnazione nella Causa C-439/21 P e il terzo motivo d'impugnazione nella Causa C-440/21 P, invece, le ricorrenti addebitavano al Tribunale di aver commesso un errore di diritto dichiarando che, nell'ambito della valutazione volta a determinare se il *Fumaderm* e il *Tecfidera* rientrassero nella stessa autorizzazione globale ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 1, secondo comma⁷, della Direttiva

⁶ L'articolo 263 TFUE dispone: "... La Corte di giustizia dell'Unione europea esercita un controllo di legittimità sugli atti legislativi, sugli atti del Consiglio, della Commissione e della Banca centrale europea che non siano raccomandazioni o pareri, nonché sugli atti del Parlamento europeo e del Consiglio europeo destinati a produrre effetti giuridici nei confronti di terzi. Esercita inoltre un controllo di legittimità sugli atti degli organi o organismi dell'Unione destinati a produrre effetti giuridici nei confronti di terzi.

A tal fine, la Corte è competente a pronunciarsi sui ricorsi per incompetenza, violazione delle forme sostanziali, violazione dei trattati o di qualsiasi regola di diritto relativa alla loro applicazione, ovvero per sviamento di potere, proposti da uno Stato membro, dal Parlamento europeo, dal Consiglio o dalla Commissione.

La Corte è competente, alle stesse condizioni, a pronunciarsi sui ricorsi che la Corte dei conti, la Banca centrale europea ed il Comitato delle regioni propongono per salvaguardare le proprie prerogative.

Qualsiasi persona fisica o giuridica può proporre, alle condizioni previste al primo e secondo comma, un ricorso contro gli atti adottati nei suoi confronti o che la riguardano direttamente e individualmente, e contro gli atti regolamentari che la riguardano direttamente e che non comportano alcuna misura d'esecuzione.

Gli atti che istituiscono gli organi e organismi dell'Unione possono prevedere condizioni e modalità specifiche relative ai ricorsi proposti da persone fisiche o giuridiche contro atti di detti organi o organismi destinati a produrre effetti giuridici nei loro confronti.

I ricorsi previsti dal presente articolo devono essere proposti nel termine di due mesi a decorrere, secondo i casi, dalla pubblicazione dell'atto, dalla sua notificazione al ricorrente ovvero, in mancanza, dal giorno in cui il ricorrente ne ha avuto conoscenza...

⁷ L'articolo 6 della Direttiva 2001/83 al paragrafo 1 secondo comma dispone: "... 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,

2001/83, la Commissione aveva l'obbligo di verificare la valutazione della composizione qualitativa di sostanze attive del primo medicinale autorizzato da un'autorità nazionale competente come associazione di sostanze medicinali fissa, al fine di stabilire che ciascuna di tali sostanze apportava un contributo terapeutico in seno a tale associazione.

La Corte ha preliminarmente ricordato che i termini "variazioni ed estensioni" di cui all'articolo 6, paragrafo 1 secondo comma, della Direttiva 2001/83 riguardano una variazione dei termini di un'AIC o un'estensione di quest'ultima, ai sensi del Regolamento n. 1234/2008⁸, che fa riferimento, da un lato, alle "modifiche" o "modifiche dei termini di un'AIC" e, dall'altro, alle "estensioni", che corrispondono, fatti salvi i provvedimenti restrittivi urgenti per motivi di sicurezza, alle modifiche più significative. Più particolarmente, l'estensione di un'AIC è determinata dalla sostituzione di un principio attivo con un derivato o un complesso diverso a base di sali o esteri (con la stessa azione terapeutica), qualora le caratteristiche di efficacia/sicurezza non siano significativamente diverse⁹. Di conseguenza, la differenza nella composizione qualitativa di un medicinale dovuta alla sostituzione delle sue sostanze attive con un'altra sostanza o altre sostanze con una diversa azione terapeutica non può essere qualificata come una "variazione ed estensione" ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 1, secondo comma, della Direttiva 2001/83.

Tutto ciò premesso, la valutazione del Comitato per i medicinali per uso umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) secondo cui il *Fumaderm*, composto da DMF e MEF, da un lato, e il *Tecfidera*, composto dal DMF a titolo di monosostanza, dall'altro, sono diversi, in quanto il DMF e il MEF non rientrano nello stesso gruppo funzionale terapeutico e non sono quindi la stessa sostanza attiva, era sufficiente, contrariamente a quanto dichiarato dal Tribunale, per determinare se i medicinali in questione rientrassero o meno in una "stessa autorizzazione all'immissione in commercio globale", ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 1, secondo comma, della Direttiva 2001/83. Ritenendo che la Commissione fosse inoltre tenuta a verificare l'esistenza di un contributo terapeutico della sostanza attiva presente nel primo medicinale autorizzato, ma assente nella composizione del secondo medicinale, e che ad essa incombesse verificare il ruolo svolto da tale sostanza in seno al primo medicinale esaminando se e come esso era stato analizzato dall'autorità nazionale che aveva concesso un'AIC per tale medicinale o domandando al CHMP di verificare il ruolo svolto dal MEF in seno al *Fumaderm*, pertanto, il Tribunale ha violato tale quadro normativo, di talché la sua decisione deve essere annullata.

In caso di annullamento della decisione del Tribunale, la Corte può statuire definitivamente sulla controversia qualora lo stato degli atti lo consenta, ciò che si verifica nel caso concreto in quanto il motivo unico del ricorso in primo grado volto all'annullamento della

nonché le variazioni ed estensioni sono parimenti autorizzati ai sensi del primo comma o sono inclusi nell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale. Tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio in questione sono considerate facenti parte della stessa autorizzazione all'immissione in commercio globale, in particolare ai fini dell'applicazione dell'articolo 10, paragrafo 1..."

⁸ CGUE 28.06.2017, Cause riunite C-629/15 P e C-630/15 P, *Novartis Europharm/Commissione*, punto 66.

⁹ Regolamento (CE) n. 1234/2008 della Commissione, del 24 novembre 2008, concernente l'esame delle variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali per uso umano e di medicinali veterinari, GUUE L 334 del 12.12.2008. L'Allegato I del Regolamento, intitolato "Estensioni di autorizzazioni all'immissione in commercio", al punto 1 lettera a) dispone: "... *Modifiche dei principi attivi:*

a) *sostituzione di un principio attivo con un derivato o un complesso diverso a base di sali o esteri (con la stessa azione terapeutica), qualora le caratteristiche di efficacia/sicurezza non siano significativamente diverse...*"

la decisione dell'EMA del 30 luglio 2018 era stato oggetto di discussione in contraddittorio dinanzi al Tribunale stesso, e il suo esame non richiede l'adozione di alcuna ulteriore misura di organizzazione del procedimento o di istruzione del fascicolo¹⁰. Più particolarmente, secondo la Polpharma la decisione della Commissione del 30 gennaio 2014, che costituisce l'unico fondamento giuridico della decisione dell'EMA, è illegittima e deve essere dichiarata inapplicabile, di talché quest'ultima, che rifiuta di convalidare la domanda di AIC di un medicinale generico del *Tecfidera*, sarebbe priva di fondamento giuridico e dovrebbe essere annullata per difetto di motivazione.

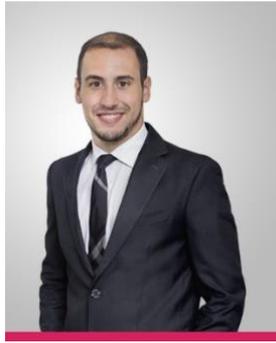
Con la decisione del 30 luglio 2018, l'EMA aveva informato la Polpharma di non essere in grado di convalidare la sua domanda volta ad ottenere la concessione di un'AIC di un medicinale generico derivato dal medicinale di riferimento *Tecfidera*. Nello specifico, l'EMA aveva sottolineato che il *Tecfidera* e il medicinale già autorizzato *Fumaderm* non facevano parte di una stessa autorizzazione globale ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 1, della Direttiva 2001/83, per il motivo che il MEF e il DMF, componenti del *Fumaderm*, erano entrambi attivi e non erano la stessa sostanza attiva, in quanto non rientravano nello stesso gruppo funzionale terapeutico. Dalla decisione della Commissione del 30 gennaio 2014, pertanto, emerge che il CHMP aveva proceduto a confrontare i due medicinali in esame in termini di sostanze attive per concludere che, a causa del fatto che il gruppo funzionale terapeutico delle sostanze attive che compongono il primo

medicinale non era lo stesso, tale medicinale era diverso dal secondo, composto da una delle sue sostanze, sicché i due non rientravano nella stessa autorizzazione globale, conformemente all'articolo 6, paragrafo 1, secondo comma, della Direttiva 2001/83.

Poiché la Polpharma contestava la fondatezza del criterio di esame applicato dalla Commissione nel caso concreto, per decidere sull'appartenenza o meno a una stessa autorizzazione globale ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 1, secondo comma, della Direttiva 2001/83 quest'ultima poteva basarsi su una simile comparazione tra il *Fumaderm* e il *Tecfidera*, non essendo tenuta a verificare il contributo terapeutico del MEF in seno al *Fumaderm* né, *a fortiori*, la sua rilevanza. Basandosi, nella decisione del 30 gennaio 2014, sulla constatazione che il MEF e il DMF, componenti del *Fumaderm*, erano due sostanze attive con un gruppo funzionale terapeutico diverso, e che le composizioni in termini di sostanze attive del *Tecfidera* e del *Fumaderm* erano diverse, pertanto, la Commissione non era incorsa in un errore manifesto di valutazione concludendo che il *Tecfidera* non faceva parte della stessa autorizzazione globale, ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 1, secondo comma, della Direttiva 2001/83, del *Fumaderm*.

Di conseguenza, la Corte ha deciso, da un lato, di annullare la sentenza del Tribunale dell'Unione europea del 5 maggio 2021 e, dall'altro, di respingere il ricorso della Polpharma.

¹⁰ CGUE 08.09.2020, Cause riunite C-119/19 P e C-126/19 P, *Commissione e Consiglio/Carreras Sequeros e a.*, punto 130.



Marco Stillo

ASSOCIATE

 m.stillo@dejalex.com

 +32 (0)26455670

 Chaussée de La Hulpe 187
1170 - Bruxelles

MILANO

Via San Paolo, 7 · 20121 Milano, Italia
T. +39 02 72554.1 · F. +39 02 72554.400
milan@dejalex.com

ROMA

Via Vincenzo Bellini, 24 · 00198 Roma, Italia
T. +39 06 809154.1 · F. +39 06 809154.44
rome@dejalex.com

BRUXELLES

Chaussée de La Hulpe 187 · 1170 Bruxelles, Belgique
T. +32 (0)26455670 · F. +32 (0)27420138
brussels@dejalex.com

MOSCOW

Ulitsa Bolshaya Ordynka 37/4 · 119017, Moscow, Russia
T. +7 495 792 54 92 · F. +7 495 792 54 93
moscow@dejalex.com