

FORSLAG TIL AFGØRELSE FRA GENERALADVOKAT

F.G. JACOBS

fremsat den 23. januar 2003¹

1. I den foreliggende sag har Court of Appeal (England and Wales) (Civil Division) (Det Forenede Kongerige) forelagt Domstolen seks spørgsmål vedrørende de fællesskabsbestemmelser, som skal være opfyldt, for at den kompetente myndighed i en medlemsstat kan give tilladelse til markedsføring af et lægemiddel i den pågældende medlemsstat.

2. Sagen rejser navnlig tre spørgsmål vedrørende artikel 4 i Rådets direktiv 65/65/EØF af 26. januar 1965 om tilnærmelse af lovgivning om lægemidler (herefter »direktivet«)², som ændret ved Rådets direktiv 87/21/EØF af 22. december 1986³. Disse spørgsmål giver Domstolen mulighed for nærmere at vurdere den fortolkning af bestemmelsen, som Domstolen anlagde i Generics-dommen⁴. Det første spørgsmål vedrører de situationer, hvor en

national kompetent myndighed, som skal tage stilling til en ansøgning om tilladelse til markedsføring af et lægemiddel i henhold til direktivets artikel 4, stk. 3, nr. 8, litra a), nr. iii)⁵ [herefter »nr. 8, litra a), nr. iii«], er berettiget til at inddrage oplysninger, der er blevet fremlagt for myndigheden af en anden ansøger i relation til et andet produkt, hvortil der er meddelt tilladelse inden for den i bestemmelsen angivne periode på seks eller ti år. Det andet spørgsmål er, om det med henblik på at opnå markedsføringstilladelse til et nyt produkt under henvisning til klausulen i sidste afsnit af nr. 8, litra a) (herefter »klausulen«), sammenholdt med artikel 4, stk. 3, nr. 8, litra a), nr. i) [herefter »nr. 8, litra a), nr. i«] eller nr. 8, litra a), nr. iii), er nødvendigt at påvise, at det nye produkt i det væsentlige svarer til referencelægemidlet, der er angivet i overensstemmelse med sidstnævnte bestemmelser. Det tredje spørgsmål vedrører de omstændigheder, under hvilke et produkt »i det væsentlige svarer til« et andet i relation til anvendelsen af nr. 8, litra a), nr. i) og iii).

1 — Originalsprog: engelsk.

2 — EFT 1965-1966, s. 17, som berigtiget i EFT 1952-1972, Supplement til Specialudgaven, s. 4.

3 — EFT 1987 L 15, s. 36.

4 — Dom af 3.12.1998, sag C-368/96, Generics (UK) m.fl., Sml. I, s. 7967.

5 — Stk. 3 var oprindelig stk. 2 i artikel 4, men blev til stk. 3 som følge af den ændring, der blev gennemført ved artikel 1, stk. 2, i Rådets direktiv 93/39/EØF af 14.6.1993 (EFT L 214, s. 22).

Retsforskrifter

3. Som følge af det åbenlyse behov for at regulere markedsføringen af lægemidler af hensyn til folkesundheden og for at mindske de hindringer for lægemidlers frie bevægelighed inden for Fællesskabet, som forskellene mellem de nationale kontrolbestemmelser medfører, har fællesskabsinstitutionerne vedtaget en lang række bestemmelser til harmonisering af kontrollen med markedsføringen af lægemidler.

4. Den vigtigste metode til at føre kontrol med, om et lægemiddel opfylder de krav, som beskyttelsen af folkesundheden stiller, er markedsføringstilladelsen. Der anvendes to former for tilladelse: fællesskabstilladelser⁶ og nationale tilladelser.

5. Den foreliggende sag vedrører udelukkende fællesskabsbestemmelserne om nationale tilladelser, som på tidspunktet for de faktiske omstændigheder i sagen⁷ hovedsagelig var indeholdt i direktivets kapitel II, som ændret navnlig ved direktiv 87/21.

6 — Fællesskabstilladelser er reguleret i Rådets forordning (EØF) nr. 2309/93 af 22.7.1993 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk agentur for lægemiddelvurdering (EFT L 214, s. 1).

7 — Fællesskabets lovgivningsramme for lægemidler er med virkning fra den 18.12.2001 blevet kodificeret ved og indarbejdet i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler (EFT L 311, s. 67).

Direktivets artikel 3 bestemmer, at såfremt der ikke foreligger en fællesskabstilladelse, må intet lægemiddel markedsføres i en medlemsstat, uden at de kompetente myndigheder i denne stat forud har givet tilladelse hertil.

6. Artikel 4 fastlægger i detaljer proceduren, den dokumentation og de oplysninger, der er nødvendige for at opnå en markedsføringstilladelse fra de kompetente myndigheder i en medlemsstat. Artiklen fastsætter flere mulige procedurer for, hvorledes en national markedsføringstilladelse kan opnås. Efter den fuldstændige procedure, der er fastsat i artikel 4, stk. 3, nr. 8 (herefter »nr. 8«), skal en ansøgning om markedsføringstilladelse ledsages af resultater af:

»— fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske forsøg

— farmakologiske og toksikologiske forsøg

— kliniske forsøg«.

7. Artikel 4, stk. 3, nr. 8, litra a) [herefter »nr. 8, litra a)«] fastlægger en alternativ forkortet procedure, hvorunder en ansøger

om markedsføringstilladelse under visse særligt angivne omstændigheder kan fritages fra pligten til at fremlægge resultater af farmakologiske og toksikologiske forsøg eller af kliniske forsøg, der sædvanligvis kræves i henhold til nr. 8, og ansøgeren kan i stedet henvise til data fremlagt i relation til et andet »referencelægemiddel«, der allerede er blevet godkendt. Pligten til at fremlægge fuldstændige data om produktets fysisk-kemiske karakter består uændret. For at kunne benytte sig af en sådan »forkortet« procedure, skal en ansøger påvise:

»i) at lægemidlet i det væsentlige svarer til et produkt, som er godkendt i det land, ansøgningen gælder, og at den person, som er ansvarlig for markedsføringen af det oprindelige lægemiddel, har samtykket i, at der, med henblik på behandlingen af den foreliggende ansøgning, henvises til den farmakologiske, toksikologiske og kliniske dokumentation, som er indeholdt i det originale lægemiddels sagsakter, som ansøgningen vedrører

[...]

iii) eller at lægemidlet i det væsentlige svarer til et produkt, der har været godkendt i henhold til gældende fællesskabsbestemmelser i mindst seks år i Fællesskabet og markedsført i den medlemsstat, som ansøgningen vedrører; [...] en medlemsstat [kan] forlænge

perioden til ti år ved en afgørelse gældende for alle produkter, der markedsføres på dens område, hvis den skønner, at hensynet til den offentlige sundhed kræver det [...]«

8. Sidste afsnit i nr. 8, litra a), indeholder følgende klausul til den forkortede procedure, som indføres ved denne bestemmelse:

»Er lægemidlet bestemt til andre terapeutiske formål, eller skal det indgives på anden måde eller i anden dosering i forhold til andre lægemidler i handelen, skal der dog forelægges resultater af relevante farmakologiske, toksikologiske og/eller kliniske forsøg.«

9. Klausulen har således den virkning, at der indføres endnu en procedure til opnåelse af en markedsføringstilladelse, hvilken ofte omtales — og således også i det følgende — som den forkortede hybride procedure.

10. Efter denne procedure skal ansøgeren kun fremlægge resultater af sådanne farmakologiske, toksikologiske og kliniske forsøg, som er relevante i lyset af forskelle i terapeutiske formål, indgivelsesmåde eller dosering i forhold til andre lægemidler i

handelen. I andre henseender støtter ansøgeren sig til dataene vedrørende referencelægemidlet, som han skal angive i henhold til nr. 8, litra a), nr. i) eller iii).

missionen har offentliggjort i »Regler vedrørende lægemidler i Det Europæiske Fællesskab«, herunder bind 2, der er kendt og herefter omtales som »Notice to Applicants«, samt bind 3, der er kendt og herefter omtales som »Community Guidelines«.

11. Den forkortede hybride procedure er derfor en mellemting mellem den forkortede procedure og den normale procedure hvad angår den bevisbyrde, som der herved pålægges ansøgeren. De nye data, som en ansøger skal fremlægge i henhold til den forkortede hybride procedure, omtales som »bridging data«.

13. 1993-udgaven af Notice to Applicants (bind 2A, afsnit 3.3) redegjorde for den forkortede hybride procedure på følgende måde:

12. Vejledning om karakteren af de forsøg, der er påkrævet for at opfylde de forskellige procedurer, som er fastsat i direktivets artikel 4, er angivet i bilaget til Rådets direktiv 75/318 af 20. maj 1975 om tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om normer og forskrifter vedrørende analytiske, toksikologisk- farmakologiske og kliniske undersøgelser af lægemidler⁸, som ændret ved Rådets direktiv 91/507 af 19. juli 1991⁹. Bilaget til direktiv 75/318 kræver, at de oplysninger og dokumenter, som ledsager en ansøgning om markedsføringsstilladelse, udarbejdes således, at der tages hensyn til den vejledning, som Kom-

»After 6 or 10 years' knowledge and experience with a medicinal product, it would be inappropriate for ethical and scientific reasons to require a second applicant to repeat all tests, studies and trials, which are already known to the authorities. For a medicinal product which does not fall within the strict requirements of essential similarity, and therefore does not benefit from the exception from providing results of pharmacological, toxicological and clinical trials, [the proviso] requires results of appropriate pharmacological and toxicological tests and/or appropriate clinical trials.«

⁸ — EFT L 147, s. 1.

⁹ — EFT L 270, s. 32.

Dette afsnit er imidlertid blevet udeladt i de senere udgaver af Notice to Applicants.

14. De formål, der ligger til grund for artikel 4, fremgår af direktivets præambel og direktiv 87/21, som indførte de forkortede procedurer i deres nuværende form. Første betragtning i direktivets præambel gør det klart, at hovedformålet med alle bestemmelserne om markedsføringstilladelse for lægemidler er beskyttelsen af folkesundheden. Som det fremgår af anden og fjerde betragtning i præambelen til direktiv 87/21, er hensigten med nr. 8, litra a), nr. iii), også at sikre, at produktudviklende virksomheder ikke bringes i en ugunstig situation, samt at afprøvning på mennesker eller dyr ikke gentages, medmindre det er bydende nødvendigt.

15. Direktivets artikel 5 fastsætter, at en ansøgning om markedsføringstilladelse skal nægtes, »hvis det efter kontrol af de i artikel 4 anførte oplysninger og dokumenter viser sig, enten at lægemidlet er skadeligt ved normal forskriftsmæssig brug, eller at dets terapeutiske virkning mangler eller er utilstrækkelig godtgjort af ansøgeren, eller at lægemidlet ikke har den angivne kvalitative og kvantitative sammensætning«. Tilladelse nægtes ligeledes, »hvis de til støtte for ansøgningen fremlagte dokumenter og oplysninger ikke svarer til bestemmelserne i artikel 4«.

16. Bilag II til Kommissionens forordning (EF) nr. 541/95 af 10. marts 1995 om behandling af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser, som er udstedt af medlemsstaternes kompetente myndigheder¹⁰, bestemmer, at visse ændringer af en markedsføringstilladelse, som fremgår af en oversigt i bilaget, må betragtes som en så grundlæggende ændring af tilladelsens betingelser, at der for disse ændringer må indsendes en ansøgning om ændring af betingelserne i markedsføringstilladelsen. De ændringer i humanmedicinske lægemidler, som fremgår af bilaget, er kvantitative ændringer af lægemiddelstofferne, ændringer af de terapeutiske indikationer samt ændringer af dosering, lægemiddelform og indgivelsesmåde.

17. I Det Forenede Kongerige er Licensing Authority, der blev oprettet ved Medicines Act 1968, den kompetente myndighed i relation til direktivet. Licensing Authority handler administrativt gennem et udøvende organ under Department of Health, The Medicines Control Agency (herefter »MCA«), og det er MCA, som behandler ansøgninger om markedsføringstilladelser på vegne af Licensing Authority. Nr. 8, er i Det Forenede Kongerige gennemført ved Medicines for Human Use (Marketing Authorisations etc.) Regulations 1994. Det Forenede Kongerige har ved Regulation 4(6) udnyttet sin mulighed for i henhold

10 — EFT L 55, s. 7.

til nr. 8, litra a), nr. iii), at forlænge den i bestemmelsen anførte periode fra seks til ti år.

18. Domstolen blev i Generics-sagen¹¹ anmodet om at fortolke nr. 8, litra a), nr. iii), som blev forelagt den på baggrund af en sag, som en række lægemiddelvirksomheder havde anlagt til prøvelse af den praksis, som MCA anvendte ved vurderingen af ansøgninger om tilladelse til at markedsføre generiske produkter af eksisterende lægemidler i henhold til denne bestemmelse. MCA havde udstedt tilladelser ikke kun for sådanne terapeutiske indikationer samt doseringsintervaller, doseringer eller doseringsformer, som for referencelægemidlets vedkommende havde været godkendt i mindst ti år, men også for tilføjelser eller ændringer, som var godkendt på et senere tidspunkt. MCA ville kun afslå at godkende et generisk produkt, hvis tilføjelserne eller ændringerne måtte anses for at indebære fornyelser af væsentlig terapeutisk betydning, som ville kræve en ny ansøgning om markedsføringstilladelse i henhold til bilag II til forordning nr. 541/95.

19. High Court forelagde en række præjudicielle spørgsmål om, hvornår to produkter kan anses for i det væsentlige at svare til hinanden i henhold til nr. 8, litra a), og om rækkevidden af den godkendelse, en kompetent myndighed har ret til at udstede på grundlag af en ansøgning indgivet i henhold til nr. 8, litra a), nr. iii).

20. Hvad angår forståelsen af begrebet »i det væsentlige tilsvarende«, har Domstolen fastslået, at et lægemiddel i det væsentlige svarer til et andet, »såfremt det opfylder kriterierne om identitet vedrørende den kvalitative og kvantitative sammensætning med hensyn til aktive stoffer og identitet vedrørende lægemiddelformen og bioækvivalensen, medmindre det på baggrund af de foreliggende videnskabelige oplysninger fremgår, at det udviser signifikante forskelle i forhold til det originale lægemiddel for så vidt angår sikkerhed eller effektivitet«.

21. Som Domstolen forklarede, anses to lægemidler for at være bioækvivalente, når der er tale om ækvivalente eller alternative farmaceutiske produkter, og såfremt deres biotilgængelighed (den hastighed og grad, hvormed de optages i organismen og fordeles til virkningsstedet) efter indgivelsen i den samme molære dosis er ens i en sådan grad, at deres virkning, såvel under hensyn til deres effektivitet som til deres sikkerhed, i det væsentlige er den samme¹².

22. Hvad angår rækkevidden af en godkendelse i henhold til den forkortede procedure i henhold til nr. 8, litra a), nr. iii), fastslog Domstolen, at et lægemiddel, som i det væsentlige svarer til et produkt, som har været godkendt i ikke mindre end seks eller ti år i Fællesskabet, og som markedsføres i den medlemsstat, som ansøgningen gælder, kan godkendes i hen-

11 — Jf. fodnote 4.

12 — Dommens præmis 31.

hold til denne bestemmelse for så vidt angår alle terapeutiske indikationer, doseringsformer, doseringer samt doseringsintervaller, som allerede er godkendt for referencelægemidlet, herunder for dem, der har været godkendt i mindre end seks eller ti år.

Faktiske omstændigheder

23. I den foreliggende sag har Novartis Pharmaceuticals Ltd (herefter »Novartis«) anfægtet gyldigheden af markedsføringstilladelser til to lægemidler, SangCya Oral Solution og Acceptine Oral Solution (som er identiske i forhold til denne sag, og som derfor samlet kaldes SangCya), udstedt af MCA til en anden lægemiddelvirksomhed, SangStat UK Ltd, og Imtix-SangStat UK Ltd, SangStat UK Ltd's distributør i Det Forenede Kongerige.

24. SangCya er konkurrent til to af Novartis' produkter, Sandimmun og Neoral. Alle tre produkter er immunosuppressive og indeholder det samme aktive stof, ciclosporin, som anvendes til forebyggelse af afstødning af organer eller væv ved transplantation. Det anvendes tillige ved behandling af forskellige autoimmune sygdomme.

25. Alle tre produkter indtages af patienten gennem munden i form af en opløsning.

Der er dog forskelle mellem Novartis' første produkt, Sandimmun, dets andet produkt, Neoral, og SangStats produkt, SangCya. Når de fortyndes for at blive indtaget af patienten, reagerer de forskelligt. Mens Sandimmun i et vandigt miljø danner en makroemulsion, danner Neoral en mikroemulsion og SangCya en nanodispersionsproces. Som følge heraf er de tre produkter ikke bioækvivalente. Deres biotilgængelighed er forskellig, dvs. hvor hurtigt og i hvilket omfang de optages i organismen og fordeles til virkningsstedet. Dette er væsentligt, fordi ciclosporin har et begrænset terapeutisk indeks. Hvis patienten modtager for meget eller for lidt af det, er det ikke effektivt og kan være skadeligt for helbredet. Som følge heraf skal indholdet af ciclosporin i blodet hos en patient overvåges, og doseringen skal justeres efter behov.

26. Sandimmun var det første ciclosporinprodukt, der opnåede tilladelse i Den Europæiske Union. Det blev godkendt i Det Forenede Kongerige i 1983, efter at Sandoz Pharmaceuticals (UK) Ltd, nu Novartis, havde indgivet samtlige de oplysninger til sagens behandling, som krævedes i henhold til den fuldstændige procedure.

27. Den første markedsføringstilladelse for Neoral inden for Den Europæiske Union blev meddelt i 1994 i Tyskland. I Det Forenede Kongerige blev der i 1995 udstedt en markedsføringstilladelse ifølge det, der tilsyneladende var en forkortet hybrid procedure i henhold til nr. 8, litra a), nr. i), sammenholdt med klausulen, idet Sandimmun blev anvendt som referencelæ-

gemiddel. Ansøgningen støttede sig derfor dels til oplysninger fra Sandimmun-ansøgningen med samtykke hertil (fra Novartis, som havde udviklet Sandimmun, til virksomheden sely, der havde udviklet Neoral), og dels til de nye data, »bridging data«, som var udarbejdet specielt for Neoral. Under ansøgningsproceduren og efter møder mellem Novartis og MCA, hvorunder MCA anførte, at tilladelsen ikke ville blive meddelt, medmindre der blev fremlagt oplysninger om længerevarende kliniske forsøg, forlængede Novartis de kliniske forsøg for at kunne tilvejebringe mere omfattende »bridging data«. De godkendte indikationer for Neoral omfattede alle de godkendte indikationer for Sandimmun og blev i 1997 godkendt for yderligere et sæt indikationer. Sandimmun er fortsat på markedet i Det Forenede Kongerige, men udgør kun en lille procentdel af det samlede ciclosporin-marked i sammenligning med Neoral.

28. Tilladelserne til SangCya, som er genstand for tvist i den foreliggende sag, blev også meddelt under anvendelse af den forkortede hybride procedure i henhold til nr. 8), litra a), nr. iii), sammenholdt med klausulen. Referencelægemidlet, som SangStat henviste til i sin ansøgning, var Sandimmun, der var blevet godkendt mere end ti år tidligere.

29. MCA meddelte markedsføringstilladelser for SangCya i januar 1999. MCA's afgørelse var baseret på, at SangCya i det væsentlige svarede til Sandimmun. Men MCA inddrog ikke kun de oplysninger, Novartis havde fremlagt til støtte for sin ansøgning angående Sandimmun, men også de oplysninger, som Novartis havde fremlagt fem år tidligere i forbindelse med Neoral. MCA krævede ikke, at SangStat skulle fremlægge yderligere og mere omfattende »bridging data« angående SangCya, som skulle svare til de oplysninger, der var blevet krævet fremlagt af Novartis i forbindelse med dennes ansøgning angående Neoral.

Sagen ved den nationale ret og de præjudicielle spørgsmål

30. Novartis anlagde sag ved domstolene i Det Forenede Kongerige til prøvelse af MCA's afgørelse og nedlagde påstand om annulation af MCA's afgørelser om at meddele SangCya tilladelse, da afgørelserne af en eller flere af følgende tre grunde er i strid med fællesskabsretten. Novartis gør for det første gældende, at nr. 8), litra a), nr. iii), ikke giver MCA hjemmel til at inddrage oplysninger, som tidligere er fremlagt i forbindelse med Neoral, før der er gået ti år, siden den første markedsføringstilladelse for Neoral blev meddelt i EU (spørgsmålet om anvendelse af dokumentation fra tidligere sager). For det andet gør Novartis gældende, at MCA var afskåret fra at fastslå, at SangCya i det væsentlige svarede til Sandimmun og derved undtage SangStat fra kravet om bevis for, at virksomhedens produkt var sikkert trods den manglende bioækvivalens med Sandimmun (spørgsmålet, om produktet i det væsentlige var tilsvarende). For det tredje gør Novartis

gældende, at selv hvis de anfægtede afgørelser er lovlige, bør de annulleres, idet de er i strid med det almindelige princip om forbud mod forskelsbehandling, der indebærer et krav om, at tilsvarende situationer (i dette tilfælde bedømmelsen af Neoral og SangCya) ikke skal behandles forskelligt for så vidt angår de oplysninger, der kræves for at opnå godkendelse, medmindre en sådan forskelsbehandling er sagligt begrundet (spørgsmålet om forskelsbehandling).

31. Novartis' søgsmål til prøvelse af markedsføringstilladelse blev afvist ved første instans. Novartis appellerede sagen til Court of Appeal, som besluttede at udsætte sagen og forelægge en række præjudicielle spørgsmål for Domstolen. De to første spørgsmål, som vedrører spørgsmålet om anvendelse af dokumentation fra tidligere sager, lyder:

»1) Når den nationale kompetente myndighed skal tage stilling til en ansøgning om markedsføringstilladelse for et nyt produkt C i henhold til [nr. 8, litra a), nr. iii)], og der i ansøgningen henvises til dokumentationen for produkt A, der er godkendt for mere end seks/ti år siden, kan myndigheden da under nogen omstændigheder — uden at der foreligger samtykke — til brug for sagens behandling inddrage oplysninger, der er fremlagt til støtte for en ansøgning vedrørende produkt B, der er godkendt inden for de sidste seks/ti år?

2) Hvis dette besvares bekræftende, kan der da inddrages sådanne oplysninger fra en tidligere sag, når:

a) produkt B blev godkendt efter den forkortede hybride procedure i [nr. 8, litra a)], og der derunder blev henvist til dokumentationen for produkt A, og

b) de oplysninger, hvortil der henvises, består i kliniske forsøg, som den nationale kompetente myndighed havde tilkendegivet var nødvendige, for at der kunne meddeles markedsføringstilladelse, og som er blevet fremlagt for at godtgøre, at produkt B — selv om det er mere biotilgængeligt end produkt A, når det gives i samme dosis — er sikkert?»

32. Hvad angår det første af disse to spørgsmål bemærker Court of Appeal i forelæggelseskendelsen, at i henhold til direktivets artikel 5 skal den kompetente myndighed, når den behandler en ansøgning, både tage stilling til, om lægemidlet er sikkert og effektivt, og om ansøgeren har fremlagt alle de dokumenter og oplysninger, der kræves i henhold til direktivets artikel 4. Efter Court of Appeals opfattelse må den kompetente myndighed, når den tager stilling til sikkerhed og effektivitet, være berettiget til at inddrage alle oplysninger, den har til sin rådighed, uanset kilden hertil. Court of Appeal anmoder derfor om, at det, såfremt Domstolen er enig, fremgår af svaret på det første præjudicielle spørgsmål, at enhver begrænsning i de oplysninger, som myndigheden kan henvise til, kun vedrører den sidste del af artikel 5.

33. Det tredje spørgsmål vedrører fortolkningen af »klausulen« og lyder som følger:

»3) a) Finder det sidste afsnit af [nr. 8, litra a)] (»klausulen«) i direktiv 65/65 kun anvendelse på ansøgninger, der indgives i henhold til [nr. 8, litra a), nr. iii)], eller også på ansøgninger indgivet i henhold til [nr. 8, litra a), nr. i)]?

b) Er det en forudsætning for at anvende klausulen, at der er tale om produkter, der i det væsentlige svarer til hinanden?»

34. Med spørgsmål fire og fem søges betydningen af begrebet »i det væsentlige tilsvarende« afklaret:

»4) Kan produkter nogensinde anses for i det væsentlige at svare til hinanden i [nr. 8, litra a), nr. i)'s og nr. iii)'s] forstand, når de ikke er bioækvivalente, og i bekræftende fald under hvilke omstændigheder?

5) Hvad er betydningen af begrebet »lægemiddelform«, således som det er anvendt af Domstolen i Generics-dommen? Har to produkter navnlig samme lægemiddelform, når de gives til

patienten i form af en opløsning i henholdsvis en makroemulsion, en mikroemulsion og en nanodispersion?»

35. Sjette og sidste spørgsmål vedrører forskelsbehandling, og det ønskes oplyst, om det, når den nationale kompetente myndighed i henhold til nr. 8, litra a), modtager hybride ansøgninger om markedsføringstilladelse for to produkter, der ikke er bioækvivalente med produkt A, og der i ansøgningerne er henvist til dokumentationen for produkt A, da er i overensstemmelse med det almindelige princip om forbud mod forskelsbehandling, hvis myndigheden

»(i) beslutter, at produkt B, for at der kan meddeles en markedsføringstilladelse, skal være ledsaget af omfattende kliniske oplysninger som krævet i henhold til fjerde del, F, i bilaget til direktiv 75/318/EØF, men

(ii) efter at have inddraget de oplysninger, der er fremlagt til støtte for produkt B, meddeler en markedsføringstilladelse for produkt C, selv om der til støtte for denne ansøgning er fremlagt forsøg, der ikke opfylder kravene i fjerde del, F, i bilaget til direktiv 75/318/EØF?»

36. Domstolen har modtaget skriftlige indlæg fra Novartis, SangStat, Det Forenede Kongerige, den franske, den danske og den portugisiske regering samt fra Kommissionen. Novartis, SangStat, Det Forenede Kongerige, den danske og den nederlandske regering samt Kommissionen afgav mundtlige indlæg under retsmødet.

38. Parterne er enige om, at den kompetente myndighed kan inddrage alle de oplysninger, den har til sin rådighed, uanset kilden hertil, når den skal tage stilling til et lægemiddels sikkerhed og effektivitet. De forskellige holdninger, som fremgår af parternes indlæg, er derfor alle i overensstemmelse med direktivets overordnede formål, som er at fremme folkesundheden.

Stillingtagen

39. Det, som parterne er uenige om, er, som Court of Appeal anfører i forelæggelseskendelsen, om den kompetente myndighed også skal vurdere, hvorvidt ansøgeren har indgivet tilstrækkeligt bevis til at påvise, at produktet er sikkert og effektivt, når henses til kravene i artikel 4, og, såfremt dette er tilfældet, om den kompetente myndighed på dette trin er berettiget til at inddrage oplysninger, som er blevet fremlagt til støtte for produkt B. Dette spørgsmål kan anskues ud fra tre synsvinkler.

Spørgsmål 1 og 2 — anvendelse af dokumentation fra tidligere sager

37. Med disse to spørgsmål ønsker den forelæggende ret oplyst, om den kompetente myndighed i forbindelse med behandlingen af en ansøgning om markedsføringstilladelse for et nyt produkt C, der er indgivet i henhold til nr. 8), litra a), under henvisning til produkt A, der har været godkendt i den periode på mere end seks eller ti år, som er fastsat i nr. 8, litra a), nr. iii), er beføjet til uden samtykke at inddrage de oplysninger, der er fremlagt til støtte for produkt B, der har været godkendt i mindre end seks eller ti år.

40. Set ud fra den første synsvinkel, som Det Forenede Kongeriges regering er fortalende for, behøver en kompetent myndighed ikke at vurdere tilstrækkeligheden af det bevismateriale, som er blevet fremlagt for den til støtte for en ansøgning, når den afgør, om der skal meddeles en markedsføringstilladelse. Det Forenede Kongerige anfører, at grunden hertil er, at det ikke er realistisk at forvente af de eksperter, der er ansat af den kompetente myndighed til at foretage vurderingen, at de, efter at have anvendt alle de til rådighed værende oplysninger til at efterprøve, om et produkt er sikkert og effektivt, herefter skal se bort fra disse oplysninger med henblik på afgøre, om ansøgeren selv har fremlagt tilstrækkeligt bevis for produktets sikkerhed og effektivitet.

41. Efter Det Forenede Kongeriges opfattelse kan en kompetent myndighed derfor inddrage oplysninger, som er fremlagt til støtte for produkt B med henblik på at godkende produkt C, hvilken konklusion er i overensstemmelse med såvel direktivets hovedformål, som er at beskytte folkesundheden, som med formålet om at begrænse unødvendig afprøvning på mennesker og dyr. Det Forenede Kongerige foreslår derfor, at det første og det andet spørgsmål besvares bekræftende.

42. Set ud fra den anden synsvinkel, som Novartis er fortalere for, skal den kompetente myndighed efterprøve tilstrækkeligheden af det bevis, som ansøgeren har fremlagt. I forbindelse hermed må denne myndighed ikke inddrage oplysninger, som er fremlagt til støtte for produkt B. Subsidiært må myndigheden kun inddrage oplysninger for produkt B, såfremt produkterne A og B i det væsentlige er tilsvarende.

43. Novartis hævder principalt, at inddragelse af oplysninger fra tidligere sager aldrig er tilladt, da en sådan inddragelse vil være i strid med nr. 8, litra a), nr. iii), i henhold til hvilken der kun må inddrages oplysninger vedrørende et referenceprodukt, som har været godkendt i seks eller ti år. Novartis hævder endvidere, at en sådan inddragelse vil være i strid med den afvejning af formål, som ligger til grund for direktivet, navnlig at sikre, at produktudviklende virksomheder ikke bringes i en ugunstig situation. Novartis gør derfor gældende, at det første spørgsmål skal besvares negativt med den følge, at det andet spørgsmål bortfalder.

44. Subsidiært gør Novartis gældende, at oplysninger fra tidligere sager kun må inddrages, såfremt produkt A og B fuldt ud opfylder de kriterier, der ligger til grund for, at produkterne i det væsentlige svarer til hinanden. Novartis støtter denne subsidiære påstand på præmis 55 i Genericsdommen, i hvilken Domstolen fastslog, at godkendelsen af et generisk lægemiddel kan omfatte tilføjelser til eller ændringer af godkendelsen af referencelægemidlet hvad angår doseringsform, dosering og doseringsinterval, som er godkendt i løbet af de sidste seks eller ti år, »idet det lægges til grund, at begreberne doseringsform, dosis og doseringsinterval anvendes af den forelæggende ret i betydninger, der ikke udelukker, at [lægemidlerne] i det væsentlige svarer til hinanden«.

45. Novartis' subsidiære påstand støtter en bekræftende besvarelse af det første spørgsmål, men en benægtende besvarelse af det andet spørgsmål, idet en forskel i biotilgængeligheden mellem produkt A og B, når henses til Novartis' forslag til besvarelse af det fjerde spørgsmål, vil resultere i den konklusion, at disse to produkter ikke i det væsentlige svarer til hinanden.

46. Den tredje synsvinkel pålægger, ligesom den anden, den kompetente myndighed en forpligtelse til at vurdere tilstrækkeligheden af de oplysninger og den dokumentation, som er fremlagt til støtte for ansøgningen. Den tredje synsvinkel tillader dog, i modsætning til den anden, at den kompetente myndighed inddrager oplysninger, der er fremlagt for produkt B, når den vurderer tilstrækkeligheden, også selv om

produktet ikke fuldt ud opfylder kriterierne, der ligger til grund for, at produkt B i det væsentlige svarer til produkt A, forudsat at en manglende lighed vedrører lægemiddelformen, terapeutiske indikationer eller dosering, med andre ord den type forskelle, som er tilladt i henhold til klausulen, når der fremlægges passende »bridging data«. Det gøres gældende, at produkt A og B under disse omstændigheder stadig skal anses for værende et i det væsentlige tilsvarende referencelægemiddel, når henses til en ansøgning under den forkortede procedure.

47. Den tredje synsvinkel støttes af SangStat, den danske, den franske og den nederlandske regering samt Kommissionen. Disse parter udtrykker dog deres holdning på forskellig måde.

48. Den danske regering gør gældende, at Generics-dommen ikke kun omfatter alle tilføjelser eller ændringer til terapeutiske indikationer, doseringsformer, doseringer og doseringsintervaller, som er godkendt med hensyn til et i det væsentlige tilsvarende produkt A, men også tilføjelser og ændringer til produkt A, som resulterer i en variant, produkt B, som ikke i det væsentlige svarer til det originale lægemiddel.

49. Den franske regering, SangStat og Kommissionen foretrækker i stedet en formulering, i henhold til hvilken det er tilladt at inddrage oplysninger fra tidligere sager, såfremt produkt B udgør en »line extension« af produkt A. De støtter sig i denne henseende til den seneste version af Notice to Applicants¹³ (bind 2A, kapitel 1, afsnit 4.2.2), hvor det er anført, at »the requirement for authorisation for at least 6/10 years in the Community does not apply to line extensions used as reference products beyond the 6/10 years data exclusivity period of the original medicinal product«.

50. En »line extension« defineres i Notice to Applicants (bind 2A, kapitel 1, afsnit 5.2) som en variant af det originale lægemiddel, som falder inden for anvendelsesområdet for bilag II i forordning 541/95¹⁴ og 542/95¹⁵, for så vidt som varianten ikke indeholder nye aktive stoffer.

13 — På tidspunktet for indgivelse af indlæg var den seneste version fra maj 2001. Der kom en ny version i november 2002, men teksten er ikke blevet ændret på nogen måde, som er væsentlig for den foreliggende sag.

14 — Jf. fodnote 10.

15 — Kommissionens forordning (EF) nr. 542/95 af 10.3.1995 om behandling af ændringer af betingelserne i markedsføringsstilladelser i henhold til Rådets forordning (EØF) nr. 2309/93 (EFT L 55, s. 15).

51. Forskellen i de to formuleringer af den tredje synsvinkel er mere tilsyneladende end reel. De typer af varianter, som fremgår af bilag II til forordning nr. 541/95 og nr. 542/95, og som ikke omfatter indføjelser af et nyt aktivt stof, er ændringer i de terapeutiske indikationer, ændringer i dosering, lægemiddelform og indgivelsesmåde. En formulering, der bygger på »line extension«, tillader derfor inddragelse af oplysninger fra tidligere sager under de samme omstændigheder som dem, der er angivet af den danske regering.

52. Efter min opfattelse forudsætter begge formuleringer en accept af, at det ikke er nødvendigt, at produkt A og produkt B i det væsentlige svarer til hinanden, for at oplysninger fremlagt til støtte for produkt B kan inddrages. Det forholder sig sådan fordi — når der bortses fra ændringer vedrørende de terapeutiske indikationer — vil de typer af ændringer, på grundlag af hvilke produkt B kan adskille sig fra produkt A uden at hindre inddragelse af oplysninger fremlagt til støtte for produkt B, overskride grænserne for begrebet »i det væsentlige tilsvarende« som defineret i Generics-dommen, idet ændringer i dosis vil resultere i ændringer i et lægemiddels kvantitative sammensætning, og idet ændringer i doseringsformen kan påvirke lægemiddelformen, og begge typer af ændringer kan have følger for bioækvivalensen. Den danske regering anerkendte dette i sit skriftlige indlæg, mens Kommissionen og SangStat accepterede dette synspunkt i deres mundtlige indlæg.

53. Den tredje synsvinkel er efter min opfattelse den korrekte.

54. Efter min opfattelse er det med rette, at Court of Appeal og parterne i den foreliggende sag hævder, at den kompetente myndighed er berettiget til at inddrage samtlige oplysninger, den har til sin rådighed, uanset kilden hertil, når den tager stilling til et produkts sikkerhed og effektivitet. Det må udtrykkeligt være tilladt for en kompetent myndighed at afslå en ansøgning på grundlag af data, som påviser, at produktet er skadeligt, eller dets effekt er utilstrækkelig, også selv om disse oplysninger måtte være fremlagt til støtte for et andet produkt og fortsat nyder beskyttelse i henhold til nr. 8, litra a), nr. iii).

55. Men det er efter min opfattelse uholdbart at hævde, som det gælder for den første synsvinkel, at en kompetent myndighed, som en følge af, at den har frihed til at inddrage alle oplysninger, når den tager stilling til et produkts sikkerhed og effektivitet, ikke også kan foretage en separat og uafhængig vurdering af en ansøgning for at vurdere tilstrækkeligheden af de dokumenter og oplysninger, som er fremlagt til støtte for denne ansøgning. En sådan fremgangsmåde ville fjerne ethvert element af databeskyttelse i godkendelsesproceduren og derfor være i strid med nr. 8, litra a), nr. iii).

56. Det er også uforeneligt med ordlyden af artikel 5, der kræver, at den kompetente

myndighed vurderer tilstrækkeligheden af de oplysninger og dokumenter, som er fremlagt til støtte for en ansøgning i overensstemmelse med artikel 4. Jeg kan ikke se nogen praktisk begrundelse for, at en kompetent myndighed ikke skulle kunne udføre denne opgave efter først at have forsikret sig om lægemidlets sikkerhed og effektivitet.

57. Jeg finder heller ikke, at den anden synsvinkel er overbevisende. Med sit principale anbringende gør Novartis gældende, at oplysninger, som er fremlagt til støtte for produkt B, end ikke kan inddrages i det tilfælde, hvor produkt A og produkt B i det væsentlige svarer til hinanden. Dette anbringende er efter min opfattelse helt og holdent uforeneligt med det, Domstolen fastslog i Generics-sagen, som var baseret på den antagelse, at såfremt en senere variant af et originalt referencelægemiddel i det væsentlige svarer til det originale referencelægemiddel, er disse det samme produkt i relation til nr. 8, litra a), nr. iii). I henhold til Generics-dommen vil det utvivlsomt være muligt at inddrage oplysninger fremlagt til støtte for produkt B, når produkt B i det væsentlige svarer til produkt A. At udelukke anvendelse af Generics-dommen, så snart en senere godkendt variant af et referencelægemiddel har fået en ny benævnelse, vil hæve formalia over indhold og gøre det let for ansøgere at omgå Generics-dommen og derved opnå en yderligere databeskyttelse.

58. Novartis' subsidiære anbringende, som kun tillader inddragelse af oplysninger om produkt B, såfremt produkt A og produkt B i det væsentlige svarer til hinanden, er i overensstemmelse med Generics-dommen, men er efter min opfattelse alligevel ikke tilfredsstillende af følgende grunde.

59. For det første ser det ikke ud til, at spørgsmålet om, hvorvidt en ændring af et referencelægemiddel resulterer i en variant, der forbliver inden for rammerne af definitionen på to produkter, som i det væsentlige er tilsvarende, har en sammenhæng med de omkostninger eller det besvær, der er forbundet med at ændre referencelægemidlet og afprøve varianten. En databeskyttelse, der kun indrømmes, når grænserne for begrebet »i det væsentlige tilsvarende« ikke er blevet overskredet, vil derfor indføre en vilkårlig forskelsbehandling i bestemmelserne om markedsføringstilladelser.

60. Endvidere vil en begrænsning i anvendelsen af Generics-dommen til sager, hvor det kan påvises, at varianten i det væsentlige svarer til referencelægemidlet i praksis, for en stor del begrænse anvendelsen til nye terapeutiske indikationer, idet ændringer i dosis indvirker på den kvantitative sammensætning, ændringer i doseringsformen indvirker på lægemiddelformen, og begge ændringer har indflydelse på bioækvivalensen.

61. Efter min opfattelse er den tredje synsvinkel derfor den, der bedst forenes med direktivets opbygning som fortolket i Generics-dommen. Det er denne synsvinkel, der skaber den bedste ligevægt mellem de modstridende mål med beskyttelse af data og undgåelse af unødigt afprøvning på mennesker og dyr ved at forbeholde en yderligere beskyttelse af data for de væsentligste ændringer af et originalt lægemiddel, nemlig de ændringer, der indebærer indførelse af et nyt aktivt stof. Denne synsvinkel er også i overensstemmelse med og støtter mit forslag til afgørelse i AstraZeneca-sagen¹⁶.

Spørgsmål 3

62. Det tredje præjudicielle spørgsmål består af to dele. Med spørgsmål 3a ønsker den forelæggende ret oplyst, om klausulen kun finder anvendelse på ansøgninger, der er indgivet i henhold til nr. 8, litra a), nr. iii), eller om den også finder anvendelse på ansøgninger indgivet i henhold til nr. 8, litra a), nr. i). Med spørgsmål 3b ønskes det oplyst, om det en betingelse for at anvende klausulen, at der er tale om produkter, der i det væsentlige svarer til hinanden.

63. Det er uklart, om spørgsmål 3a rejser et problem, der har nogen praktisk betydning. En ansøger, som har indhentet samtykke til at anvende oplysninger, der vedrører et produkt, som i det væsentlige er tilsvarende, vil kunne indgive og støtte sig på den bevismæssige værdi af disse oplysninger som en del af en ny ansøgning i henhold til den normale procedure, også selv om der ikke måtte være nogen mulighed for at indgive en ansøgning med samtykke i henhold til nr. 8, litra a), nr. i), under den forkortede hybride procedure.

64. Under alle omstændigheder er jeg enig med Frankrig, Det Forenede Kongerige, SangStat og Novartis i, at klausulen kan gøres gældende, sammenholdt enten med nr. 8, litra a), nr. i), eller nr. 8, litra a), nr. iii). Først og fremmest er klausulen adskilt fra teksten i nr. 8, litra a), nr. iii), gennem et afsnit. Hertil kommer, at der ikke blevet anført nogen reale grunde til, at klausulen ikke skulle finde anvendelse i sammenhæng med begge bestemmelser.

65. Hvad angår spørgsmål 3b anfører Kommissionen, den danske regering, Det Forenede Kongeriges regering, Novartis og SangStat (som har ændret sin holdning under det mundtlige indlæg), at der i den forkortede hybride procedure, som er fastsat i klausulen, er sket en lempelse af kravet om, at lægemidlerne skal være i det væsentlige tilsvarende. Kun den franske regering fastholder, at klausulen indeholder et krav om, at lægemidlerne i det væsentlige svarer til hinanden.

¹⁶ — Jf. forslag til afgørelse af 23.1.2003 i sag C-223/01, navnlig punkt 66.

66. Efter min mening kræves betingelsen »i det væsentlige svarer til« ikke opfyldt i enhver henseende, for at en ansøgning kan behandles efter klausulen.

67. Formålet med klausulen er at gøre det muligt for en ansøger, hvis lægemiddel i det væsentlige svarer til et eksisterende lægemiddel, og som kun adskiller sig fra det allerede eksisterende lægemiddel med hensyn til et eller flere af de aspekter, der er fastsat i klausulen, at fremlægge supplerende oplysninger eller »bridging data«, som kun vedrører denne forskel. Opblødningen af kriteriet »i det væsentlige svarer til« med hensyn til de i klausulen angivne forskelle er mulig, netop fordi klausulen i disse tilfælde kræver, at der fremlægges yderligere »bridging data«, hvorved det sikres, at sikkerheden og effektiviteten af det nye lægemiddel ikke desto mindre kan vurderes.

68. Den fortolkning af klausulen, som jeg foreslår her, er i overensstemmelse med den fortolkning, som er anlagt i 1993-versionen af Notice to Applicants¹⁷. Efterfølgende versioner af Notice to Applicants har ikke udtrykkeligt anerkendt denne fortolkning, men anfører heller intet, der modsiger den.

69. Enhver anden fortolkning af klausulen ville i vidt omfang gøre to ud af tre

kategorier af forskelle, som den angiver, uanvendelige på baggrund af definitionen af betingelsen »i det væsentlige svarer til« i Domstolens dom i Generics-sagen. En ændring i dosis af et lægemiddel udelukker, at produkterne i det væsentlige svarer til hinanden, da det udgør en ændring i lægemidlets kvantitative sammensætning. På tilsvarende måde vil en ændring af indgivelsesmåden i mange tilfælde være det samme som en ændring af lægemiddelformen.

Spørgsmål 4 og 5 — svarer produkterne i det væsentlige til hinanden

70. Det fjerde og det femte spørgsmål vedrører betydningen af begrebet »i det væsentlige tilsvarende« i nr. 8. Med det fjerde spørgsmål ønsker den forelæggende ret oplyst, om bioækvivalens altid er påkrævet, for at to produkter kan anses for i det væsentlige at svare til hinanden. Med det femte spørgsmål ønskes oplyst, hvad betydningen af begrebet »lægemiddelform« er, og nærmere, om to produkter har den samme lægemiddelform, når de gives til patienten i form af en opløsning i henholdsvis en makroemulsion, en mikroemulsion og en nanodispersion.

71. Spørgsmålene vedrørende problematikken omkring »i det væsentlige tilsvarende« er fortsat, på trods af den foreslåede besvarelse af det første og det andet

17 — Jf. afsnittet, som er gengivet i punkt 13.

spørgsmål, relevante for afgørelsen af den foreliggende sag, idet forholdet er, at selv om det antages, at det vil være muligt at inddrage de oplysninger fremlagt i forbindelse med Neoral, ville gyldigheden af SangCyas markedsføringstilladelse ikke desto mindre afhænge af, at det bliver påvist, enten at SangCya i det væsentlige svarer til Neoral eller Sandimmun, eller at der er blevet fremlagt behørig »bridging data« i overensstemmelse med klausulen.

stats kompetente myndighed ikke er berettiget til at se bort fra ved afgørelsen af, om to lægemidler i det væsentlige svarer til hinanden. Novartis, den danske og den portugisiske regering samt Kommissionen anfører i overensstemmelse hermed, at bioækvivalens er et nødvendigt krav for, at to produkter i det væsentlige svarer til hinanden.

72. Som det fremgår af Domstolens tidligere retspraksis, er udgangspunktet for en fortolkning af betydningen af begrebet »i det væsentlige tilsvarende«, som med de øvrige krav, der fremgår af nr. 8, litra a), at sikre, at kravene til sikkerhed og effektivitet til enhver tid overholdes i forbindelse med anvendelse i henhold til nr. 8, litra a), nr. i) og nr. iii)¹⁸, gennem specification af standarder, som er tilstrækkeligt præcise og detaljerede til at sikre et harmoniseret beskyttelsesniveau.

73. I denne forbindelse indførte Domstolen i Generics-dommen en definition af begrebet »i det væsentlige tilsvarende« på grundlag af Rådets mødeprotokol for det møde i december 1986, hvorunder direktiv 87/21 blev vedtaget. Som det fremgår af domskonklusionen, anføres bioækvivalens sammen med lægemiddelform og kvalitativ og kvantitativ sammensætning i Domstolens definition som kriterier, som en medlems-

74. Det er korrekt, som Det Forenede Kongerige og SangStat har påpeget, at formuleringen, der er indeholdt i Rådets mødeprotokol og gengivet i Generics-dommens præmis 25, angiver, at »de kriterier, der finder anvendelse ved fastlæggelsen af begrebet i det væsentlige tilsvarende farmaceutiske specialiteter, er, at de har den samme kvalitative og kvantitative sammensætning med hensyn til aktive stoffer, den samme dispenseringsform, samt, om nødvendigt, at bioækvivalensen mellem de to lægemidler er fastslået ved passende undersøgelser af biotilgængeligheden«¹⁹. Det Forenede Kongerige og SangStat anfører på grundlag af ordlyden af den kursiverede sætning, at bioækvivalens ikke er et ufravigeligt krav i afgørelsen af, om to lægemidler i det væsentlige svarer til hinanden. Jeg kan ikke acceptere deres fortolkning af denne sætning. Efter min opfattelse har teksten kun til hensigt at angive, at en undersøgelse af biotilgængeligheden ikke altid er påkrævet for at fastslå bioækvivalensen i sager, hvor bioækvivalensen under alle omstændigheder er klar.

18 — Jf. Generics-dommen, nævnt i fodnote 4, præmis 22. Jf. også dom af 5.10.1995, sag C-440/93, Scotia Pharmaceuticals, Sml. I, s. 2851, præmis 17.

19 — Min fremhævelse.

75. Det Forenede Kongeriges regering og SangStat gør også gældende, at bioækvivalens ikke altid er et relevant kriterium ved afgørelsen af, hvorvidt to lægemidler er lige sikre og effektive, hvorfor bioækvivalens ikke bør være et ufravigeligt krav for, at to lægemidler i det væsentlige svarer til hinanden. De anfører, at dette er tilfældet med ciclosporin-produkter, da lægerne regelmæssigt skal måle indholdet af ciclosporin i en patients blod, og doseringen skal justeres i overensstemmelse med måleresultatet. Jeg er dog ikke overbevist om, at det — i hvert fald ved fastsættelse af den første dosering til en patient af et nyt produkt, som hævdes i det væsentlige at svare til et allerede eksisterende produkt — ikke vil være nødvendigt at sikre på de to produkters bioækvivalens.

76. Det Forenede Kongerige gør endvidere gældende, at kriteriet om bioækvivalens ikke finder anvendelse for særlige typer af produkter, fordi deres terapeutiske virkning snarere skyldes den aktuelle anvendelse end transmission via systemisk cirkulation. Jeg finder heller ikke denne påstand overbevisende. Det fremgår af Fællesskabets rammebestemmelser vedrørende undersøgelse af biotilgængelighed og bioækvivalens, at den metode, som normalt anvendes til at fastslå systemisk biotilgængelighed, ikke kan anvendes i sådanne tilfælde, men at lokal tilgængelighed fortsat kan vurderes ved brug af målinger, der viser mængden af det aktive stof på virkestedet, som foretages på grundlag af metoder, der er specifikt udvalgt med henblik på den givne kombination af aktivt stof og virkested²⁰.

77. Det er derfor min opfattelse, at bioækvivalens er et nødvendigt krav ved fastsættelse af, om to lægemidler i det væsentlige er tilsvarende.

78. Hvad angår den egentlige betydning af termen lægemiddelform har generaladvokat Ruiz-Jarabo Colomer efter min opfattelse defineret det korrekt i Generics-sagen som værende en kombination af den form, hvori et lægemiddel præsenteres af producenten (leveringsformen), og den form, hvori det indgives (indgivelsesformen)²¹. Han udledte definitionen på grundlag af Den Europæiske Farmakopé, der blev udarbejdet af Europarådet i 1964 med henblik på at fastsætte generelle standarder for sammensætning og bearbejdelse af stoffer, der anvendes i fremstillingen af medicin. Bilaget til direktiv 75/318/EØF kræver på en række områder, at de oplysninger og den dokumentation, som ansøgere skal fremlægge i henhold til artikel 4 i direktivet [65/65], udarbejdes i overensstemmelse med de standarder, der er fastsat i Den Europæiske Farmakopé.

79. Den definition, som fremgår af Den Europæiske Farmakopé, fastslår imidlertid ikke, i hvor høj grad beskrivelsen af leveringsformen og indgivelsesformen skal detaljeres. Den løser derfor i sig selv ikke den uenighed, der foreligger mellem parterne i den foreliggende sag, om, hvorvidt de omhandlede produkter alle kan betegnes som en oral opløsning, eller om det i stedet

20 — Jf. Guideline on Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, første afsnit i bind 3 C, Community Guidelines.

21 — Punkt 37 i forslaget til afgørelse.

er nødvendigt at betegne dem som en opløsning for oral indtagelse, der er fortyndet til henholdsvis en makroemulsion, en mikroemulsion og en nanodispersion.

80. Som Notice to Applicants angiver, kan der hentes yderligere vejledning vedrørende den detaljeringsgrad, som fællesskabsretten kræver, i Den Europæiske Farmakopés fortegnelse over standardiserede termer²². Det fremgår af fortegnelsen, at den ikke sondrer mellem orale væsker afhængig af, om de ved fortynding undergår en makroemulsions-, en mikroemulsions- eller en nanodispersionsproces. På denne baggrund ser det ud til, at et krav om en sådan detaljeringsgrad rækker videre end det, fællesskabsretten kræver. Blandt de parter, som tager stilling til spørgsmålet, er Novartis ene om at have en anden opfattelse.

81. Denne konklusion ser ud til at være i overensstemmelse med formålet om at sikre sikkerhed og effektivitet, som ligger til grund for begrebet »i det væsentlige tilsvarende«. Kommissionen har derfor gjort gældende, at farmakokinetikken (tidsforløbet for absorption, spredning og udskillelse af lægemidlet) for produkter, hvor lægemiddelformen er en oral væske, generelt svarer så meget til hinanden, at de bør anses for at udgøre en og samme lægemiddelform.

82. Novartis er uenig med Kommissionen, idet selskabet påpeger, at forskelle mellem

produkter som følge af deres respektive dispersions- eller emulsionsprocesser kan påvirke deres biotilgængelighed og derfor have indflydelse på deres sikkerhed og effektivitet. Jeg er dog ikke overbevist om relevansen af Novartis' argument. Da der under alle omstændigheder består et uafhængigt krav om bioækvivalens for at fastslå, at to produkter i det væsentlige svarer til hinanden, mener jeg ikke, at fortolkningen af begrebet lægemiddelform behøver at påvirkes af et hensyn til at sikre bioækvivalens.

83. Efter min opfattelse er et givent produkts lægemiddelform derfor kombinationen af den måde, hvorpå det præsenteres af producenten (leveringsformen) og indgivelsesformen. Produkter, der indtages oralt som en opløsning, skal anses for at have den samme lægemiddelform, uanset om de er opløst til en makroemulsion, en mikroemulsion eller en nanodispersion.

Spørgsmål 6 — forbud mod forskelsbehandling

84. Med det sjette spørgsmål ønsker Court of Appeal at få oplyst, om en kompetent myndighed tilsidesætter det almindelige princip om forbud mod forskelsbehandling, når den vurderer to hybride ansøgninger for produkt B og C, som henviser til produkt A, hvoraf hverken produkt B eller C er bioækvivalent med produkt A, når den som en betingelse for meddelelse af markedsføringstilladelse kræver, at produkt B

22 — I bind 2A, kapitel 1, punkt 4.2.

skal ledsages af omfattende kliniske oplysninger vedrørende biotilgængelighed, men som, når den har behandlet de til støtte for produkt B fremlagte oplysninger, ikke kræver fremlæggelse af de samme oplysninger for produkt C.

85. Efter min opfattelse kan det sjette spørgsmål ikke ansues uafhængigt af de spørgsmål, der allerede er diskuteret i forbindelse med de fem første spørgsmål. Hvis den kompetente myndighed i henhold til fællesskabsretten var berettiget til at støtte sig til oplysninger, der var fremlagt til støtte for produkt B, når den vurderer en ansøgning, der vedrører produkt C, ville

ansøgeren, der ansøger om markedsførings-tilladelse for produkt C, ikke befinde sig i den samme situation som den ansøger, der søger om markedsføringstilladelse for produkt B, og det almindelige princip om forbud mod forskelsbehandling ville ikke finde anvendelse. Hvis den kompetente myndighed imidlertid ikke var berettiget i henhold til fællesskabsretten til at inddrage de oplysninger, der er fremlagt til støtte for produkt B, kunne indehaveren af markedsføringsstilladelsen for produkt B anfægte enhver godkendelse af produkt C på dette grundlag uden at henvise til princippet om forskelsbehandling. Derfor er det efter min opfattelse ikke nødvendigt at besvare det sjette spørgsmål, for at den forelæggende ret kan træffe afgørelse i sagen.

Forslag til afgørelse

86. Jeg foreslår derfor, at de præjudicielle spørgsmål, som er forelagt af Court of Appeal of England and Wales (Civil Division), besvares således:

- »1) Når en kompetent myndighed afgør, hvorvidt den skal meddele markedsføringsstilladelse til et nyt produkt i henhold til artikel 4 i Rådets direktiv 65/65/EØF af 26. januar 1965 om tilnærmelse af lovgivning om lægemidler,

er den berettiget til at inddrage alle oplysninger, som den har til sin rådighed, når den vurderer produktets sikkerhed og effektivitet.

Hvis ansøgningen vedrører et nyt produkt C og er indgivet i henhold til artikel 4, stk. 3, nr. 8, litra a), nr. iii), under henvisning til produkt A, som blev godkendt mere end seks eller ti år tidligere, er en kompetent myndighed, når den vurderer, om de fremlagte dokumenter og oplysninger til støtte for ansøgningen er i overensstemmelse med artikel 4, berettiget til at inddrage oplysninger, som er fremlagt til støtte for produkt B, som er godkendt i løbet af de sidste seks eller ti år, uden at have indhentet samtykke fra den person, som er ansvarlig for markedsføringen af produkt B, såfremt produkt A og B i det væsentlige svarer til hinanden eller kun adskiller sig fra hinanden for så vidt angår deres lægemiddelform, dosering eller terapeutiske formål.

- 2) Klausulen i sidste afsnit af artikel 4, stk. 3, nr. 8, litra a), i direktiv 65/65 finder anvendelse på ansøgninger indgivet i henhold til artikel 4, stk. 3, nr. 8, litra a), nr. i) og iii). Hvis en ansøgning for et nyt produkt C skal kunne indgives i henhold til klausulen under henvisning til produkt A, skal produkt C i det væsentlige svare til produkt A, når bortses fra de tilfælde, hvor produkt C adskiller sig fra produkt A på en eller flere af de måder, der er specificeret i klausulen.

- 3) Det er et krav, at to produkter er bioækvivalente, for at de i det væsentlige er tilsvarende som omhandlet i artikel 4, stk. 3, nr. 8, litra a), i direktiv 65/65.

- 4) Lægemiddelform er kombinationen af den form, hvori et lægemiddel præsenteres af producenten, og den form, hvori det indgives, herunder den fysiske form. Lægemidler, som gives oralt til patienten i form af en opløsning fortyndet til henholdsvis en makroemulsion, en mikroemulsion og en nanodispersion, anses alle for at have den samme lægemiddelform.«