

FORSLAG TIL AFGØRELSE FRA GENERALADVOKAT

F.G. JACQBS

fremsat den 16. september 2004¹

1. I den foreliggende sag har Østre Landsret (Danmark) forelagt to spørgsmål vedrørende fællesskabsbestemmelserne om ansøgninger til de kompetente myndigheder i medlemsstaterne om tilladelse til markedsføring af lægemidler. Disse bestemmelser fandtes på det for sagen relevante tidspunkt i Rådets direktiv 65/65/EØF af 26. januar 1965 om tilnærmelse af lovgivning om lægemidler (herefter »direktivet«)², som ændret navnlig ved Rådets direktiv 87/21/EØF af 22. december 1986³.

produkt. Den fællesskabsretspraksis, der er omtalt nedenfor⁴, specificerer, at to produkter for i det væsentlige at svare til hinanden bl.a. skal have samme kvalitative og kvantitative sammensætning med hensyn til aktive stoffer.

2. Direktivets artikel 4, stk. 3, nr. 8, litra a), nr. iii), fastsatte en forkortet procedure til opnåelse af en sådan tilladelse, hvorefter ansøgeren til støtte for sin ansøgning kunne henvise til data indgivet i relation til et andet, tidligere godkendt produkt, bl.a. under forudsætning af, at han kunne påvise, at dette produkt i det væsentlige svarer til hans eget

3. Det første spørgsmål, der er rejst i den foreliggende sag, er, om to produkter, der har samme aktive stof, men i forskellige saltformer, kan antages at opfylde det sidste kriterium. Det andet er, om en ansøger efter den forkortede procedure var berettiget til at indgive yderligere dokumentation i form af farmakologiske, toksikologiske eller kliniske forsøg til en kompetent myndighed for at påvise, at ansøgerens produkt og det tidligere godkendte produkt i det væsentlige svarer til hinanden.

1 — Originalsprog: engelsk.

2 — EFT 1965-1966, s. 17, som berigtiget i EFT 1952-1972, Supplement til Specialudgaven, s. 4, og i EFT 1986 L 229, s. 63.

3 — EFT 1987 L 15, s. 36.

4 — Punkt 17-19.

4. Fællesskabsbestemmelserne er efter det for sagen relevante tidspunkt ændret flere gange og giver nu klare, bekræftende svar på begge spørgsmål.

flere mulige procedurer for, hvorledes en national markedsføringstilladelse kan opnås. Efter den fuldstændige procedure, der var fastsat i artikel 4, stk. 3, nr. 8, skulle en ansøger om markedsføringstilladelse sædvanligvis fremlægge resultater af:

Retsforskrifter

Direktivet

5. På det for sagen relevante tidspunkt fandtes de relevante bestemmelser hovedsageligt i direktivets kapitel II, som navnlig ændret ved direktiv 87/21/EØF⁵. Det var fastsat i direktivets artikel 3, at såfremt der ikke foreligger en fællesskabsmarkedsføringstilladelse, kan et lægemiddel kun markedsføres i en medlemsstat, efter at der er opnået tilladelse fra den kompetente myndighed i denne medlemsstat.

6. Artikel 4 fastlagde i detaljer proceduren og de oplysninger og den dokumentation, der er nødvendig for at opnå en markedsføringstilladelse fra de kompetente myndigheder i en medlemsstat. Artiklen fastsatte

»— fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske forsøg

— farmakologiske og toksikologiske forsøg

— kliniske forsøg«.

7. Artikel 4, stk. 3, nr. 8, litra a), fastlagde flere alternative procedurer, hvorunder en ansøger om markedsføringstilladelse under visse særligt angivne omstændigheder var fritaget fra pligten til at fremlægge resultater af farmakologiske og toksikologiske forsøg eller af kliniske forsøg, der sædvanligvis krævedes efter artikel 4, stk. 3, nr. 8, og i stedet kunne henvise til data indgivet i relation til et andet, allerede godkendt »referenceprodukt«. Pligten til at fremlægge fuldstændige data om produktets fysisk-kemiske karakter bestod uændret. En ansø-

5 — Fællesskabslovgivningen for lægemidler blev med virkning fra den 18.12.2001 kodificeret og konsolideret i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6.11.2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler, EFT L 311, s. 67. Senere ændringer af de relevante bestemmelser i dette direktiv er anført nedenfor.

ger skulle for at benytte sig af en sådan procedure (herefter »den forkortede procedure«) påvise:

»iii) [...] 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. Det sidste afsnit i artikel 4, stk. 3, nr. 8, litra a), indeholdt følgende forbehold (herefter »klausulen«) i relation til de procedurer, der var indført 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 havde således den virkning at indføre endnu en procedure til opnåelse af

en markedsføringstilladelse, hvilken ofte omtales — og således også i det følgende — som den forkortede hybride procedure. Efter denne procedure skulle ansøgeren kun fremlægge resultater af sådanne farmakologiske, toksikologiske og kliniske forsøg, som var relevante i lyset af forskelle i terapeutiske formål, indgivelsesmåde eller dosering i forhold til andre lægemidler i handelen. I andre henseender henviste ansøgeren til dataene vedrørende referenceproduktet, som han skulle angive i henhold til artikel 4, stk. 3, nr. 8, litra a), nr. iii). Den forkortede hybride procedure var derfor en mellemting mellem den forkortede procedure og de normale procedurer hvad angår den bevisbyrde, som der herved blev pålagt ansøgeren. De nye data, som en ansøger skulle fremlægge i henhold til den forkortede hybride procedure, blev omtalt som »bridging data«.

10. Præamblen til direktivet og til direktiv 87/21 belyste de formål, der lå til grund for direktivets artikel 4. Første betragtning i præamblen til direktivet gjorde det klart, at hovedformålet med alle bestemmelserne om markedsføringstilladelse for lægemidler er beskyttelsen af folkesundheden. I anden betragtning blev det imidlertid understreget, at dette formål skulle nås med midler, som ikke kunne hæmme udviklingen af medicinalindustrien og handelen med lægemidler inden for Fællesskabet. I tredje og fjerde betragtning blev det anført, at forskelle mellem de enkelte staters bestemmelser ville

virke hæmmende på handelen med lægemidler, og at det derfor var nødvendigt af fjerne dem.

og forskrifter vedrørende analytiske, toksikologisk- farmakologiske og kliniske undersøgelser af lægemidler⁶, som ændret ved Kommissionens direktiv 91/507/EØF af 19. juli 1991⁷.

11. Ved direktiv 87/21 blev den version af artikel 4, stk. 3, nr. 8, der var gældende på det for sagen relevante tidspunkt, indsat. Anden betragtning i præamblen til dette direktiv begrundede bestemmelsen med, at »erfaringen har vist, at det vil være rimeligt i endnu højere grad at præcisere de tilfælde, hvor det ikke er påkrævet at fremlægge resultater af farmakologiske, toksikologiske eller kliniske forsøg med henblik på tilladelse til markedsføring af en farmaceutisk specialitet, som i det væsentlige svarer til et tilladt produkt, idet det dog bør undgås, at produktudviklende virksomheder bringes i en ugunstig situation«. I fjerde betragtning blev der ligeledes henvist til, at det er et alment krav, at afprøvning på mennesker eller dyr ikke gentages, medmindre det er bydende nødvendigt.

Notice to Applicants

12. Vejledning i arten af de forsøg, der var påkrævet for at opfylde de forskellige procedurer, der var fastsat i direktivets artikel 4, var angivet i bilaget til Rådets direktiv 75/318/EØF af 20. maj 1975 om tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om normer

13. I bilaget krævedes det, at ansøgninger om markedsføringstilladelse blev forelagt under hensyntagen til den vejledning, som Kommissionen havde offentliggjort i »Regler vedrørende lægemidler i Det Europæiske Fællesskab«, bind II: Vejledning for ansøgere om markedsføringstilladelse for lægemidler til human brug i Det Europæiske Fællesskabs medlemsstaterne (almindelig kendt som — og herefter omtalt som — Notice to Applicants).

14. Afsnit 5 i kapitel 1 i 1998-udgaven af Notice to Applicants omhandlede forkortede ansøgninger om markedsføringstilladelse. Afsnit 5.4 havde titlen »Other abridged applications« (andre forkortede ansøgninger). Afsnittet indeholdt en fortegnelse, hvori var angivet de yderligere data, der sædvanligvis krævedes i relation til forskellige former for forkortede ansøgninger. Fortegnelsens litra a) vedrørte ansøgninger, hvor det produkt, der ansøges om markedsføringstilladelse for, har et »different salt/ester complex/derivative (with the same therapeutic moiety)«, hvorved den terapeutiske bestanddel (the therapeutic moiety) er den del af produktet, som dets terapeutiske effekt

6 — EFT L 147, s. 1.

7 — EFT L 270, s. 32.

på brugeren primært tilskrives. Følgende supplerende data blev angivet som nødvendige:

medicinal product containing another salt, ester or other derivative of the same active substance. (See Appendix IV of this chapter).

»Evidence that there is no change in the pharmacokinetics of the moiety, pharmacodynamics and/or in toxicity which could change the safety/efficacy profile (otherwise, to be considered as a new active substance)«.

The decision whether a different form of the active substance is to be classified as a new active substance should be taken by the competent authorities of the Member States/ EMEA on a case-by-case basis.«

15. I versioner af Notice to Applicants, der er blevet udstedt siden maj 2001 (og derfor efter de ansøgninger om markedsføringstilladelse, der er genstand for denne sag), findes følgende forklaring af, hvad der skal forstås ved et nyt aktivt stof:

16. Bilag IV til kapitel 1 i bind 2A gengiver litra a) i den fortegnelse, der tidligere var indeholdt i afsnit 5.4 i 1998-versionen af Notice to Applicants, der er citeret ovenfor⁸.

»A definition on what has to be understood by new active substance is given in the Appendix III of this chapter.

Dommen i sagen Generics m.fl.

Active substance(s) in the form of different salts, esters, derivatives, etc. but with the same active therapeutic moiety should (normally) not be considered as a new active substance, unless they differ significantly from each other in properties regarding safety or efficacy. Evidence on same properties regarding safety and efficacy of a different salt, ester, other derivative of an active substance should be provided by the applicant when he claims that the medicinal product for which the application is submitted is essentially similar to an authorised

17. I sagen Generics m.fl.⁹ tog Domstolen stilling til betydningen af begrebet »i det væsentlige svarer til« i den forstand, hvori udtrykket er anvendt i artikel 4, stk. 3, nr. 8, litra a). Domstolen understregede, at betin-

⁸ — Punkt 14.

⁹ — Dom af 3.12.1998, sag C-368/96, Generics (UK) m.fl., Sml. I, s. 7967.

gelsen om, at lægemidlerne i det væsentlige skal svare til hinanden, skal fortolkes i lyset af direktivets hovedformål om beskyttelse af folkesundheden, således at enhver opblødning af kravet om sikkerhed og effekt, der er pålagt alle lægemidler, undgås¹⁰.

forskelle med hensyn til deres sikkerhed og effekt. Domstolen begrundede den sidste betingelse med henvisning til, at »en farmaceutisk specialitet kan give anledning til sikkerhedsproblemer som følge af de hjælpestoffer, den indeholder, selv om den opfylder de tre kriterier, der er gengivet [...]«¹².

18. Domstolen fastslog dernæst, 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 [lægemiddel] formen og bioækvivalensen, medmindre det på baggrund af de foreliggende videnskabelige oplysninger fremgår, at [det] udviser signifikante forskelle i forhold til [det originale produkt] for så vidt angår sikkerhed eller [effekt]«. Domstolen udtalte ligeledes, at den kompetente myndighed i en medlemsstat ikke er berettiget til at se bort fra de tre angivne kriterier ved afgørelsen af, om to produkter i det væsentlige svarer til hinanden¹¹.

19. Domstolen fandt, at kriteriet om kvalitativ og kvantitativ sammensætning med hensyn til aktive stoffer, lægemiddelform og bioækvivalens ville bidrage til at sikre, at et nyt produkt ville have den samme sikkerhed og effekt som dets referenceprodukt. Domstolen fandt det imidlertid stadig nødvendigt at tilføje en sidste betingelse om, at de to produkter ikke i øvrigt må udvise signifikante

Senere ændringer

20. Direktivet er efter det for sagen relevante tidspunkt blevet erstattet af Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 (herefter »det nye direktiv«)¹³. I den første periode forblev den forkortede procedure, der nu fremgik af artikel 10, stk. 1, litra a), nr. iii), i det nye direktiv, i det væsentlige den samme som den version, der fandt anvendelse på det for sagen relevante tidspunkt. I løbet af denne periode blev bilag I til det nye direktiv ændret ved Kommissionens direktiv 2003/63/EF af 25. juni 2003¹⁴. Bilagets del II omhandlede »særlige ansøgninger om markedsføringstilladelse og krav i forbindelse hermed«. I punkt 2 heri hed det, at ansøgninger efter den forkortede procedure for at påvise, at lægemidlet i det væsentlige svarer til et allerede godkendt lægemiddel, skulle indeholde »yderligere data [...], hvis det er relevant, [...] som dokumentation for sikkerheds- og effektivitetsækvivalensen hvad

10 — Præmis 22.

11 — Præmis 36 og 37 og i domskonklusionen.

12 — Præmis 32.

13 — Nævnt ovenfor i fodnote 5.

14 — EUT L 159, s. 46.

angår forskellige salte, estere eller derivater af et godkendt virksomt stof«. Tilsvarende hed det i punkt 3, at:

»Når det virksomme stof i et lægemiddel, der i det væsentlige svarer til et allerede godkendt lægemiddel, indeholder samme terapeutiske andel som det oprindeligt godkendte lægemiddel, men i forbindelse med et andet salt/esterkompleks/derivat, skal det godtgøres, at der ikke er sket nogen ændring i andelens farmakokinetik, farmakodynamik og/eller toksicitet, som kan ændre sikkerheds-/effektivitetsprofilen. Er dette ikke tilfældet, anses denne forbindelse for at være et nyt virksomt stof.«

er påvist ved relevante biotilgængelighedsundersøgelser. De forskellige salte, estere, ætere, isomerer, blandinger af isomerer, komplekser eller derivater af et aktivt stof betragtes som samme aktive stof, medmindre de afviger betydeligt i egenskaber med hensyn til sikkerhed og/eller virkning. Er dette tilfældet, forelægger ansøgeren yderligere oplysninger, der godtgør, at de forskellige salte, estere eller derivater af et godkendt aktivt stof er sikre og/eller virkningsfulde«.

Faktiske omstændigheder

21. Den forkortede procedure blev derefter ændret væsentligt ved direktiv 2004/27/EF af 31. marts 2004¹⁵. I henhold til det nye direktivs artikel 10, stk. 1, som ændret, er kravet om, at lægemidlerne i det væsentlige svarer til hinanden, erstattet af et (dybest set analogt) krav til ansøgerne om at påvise, at deres produkt er en generisk udgave af et referencelægemiddel, der har været godkendt i mindst otte år. I henhold til artikel 10, stk. 2, litra b), forstås der ved et generisk lægemiddel »[...] et lægemiddel, der har samme kvalitative og kvantitative sammensætning af aktive stoffer og samme lægemiddelform som referencelægemidlet, og hvis bioækvivalens med referencelægemidlet

22. I den foreliggende sag har lægemiddelvirksomheden SmithKline Beecham plc (herefter »SmithKline Beecham«) anfægtet gyldigheden nogle af markedsføringstilladelser, der er udstedt af Lægemiddelstyrelsen, der er den kompetente myndighed i Danmark, til to andre lægemiddelvirksomheder, nemlig Synthon BV og Genthon BV (herefter »Synthon og Genthon«), der begge tilhører Synthon-koncernen.

23. SmithKline Beecham er den nuværende indehaver af en markedsføringstilladelse for lægemidlet Seroxat. Det aktive stof i Seroxat er paroxetin hydrochlorid hemihydrat i

15 — EUT L 136, s. 34.

styrker af 20 mg og 30 mg. Den første markedsføringstilladelse for Seroxat er fra 1993.

27. I oktober 2000 udstedte Lægemiddelstyrelsen markedsføringstilladelser til Synthon og Genthon for Synthonproduktet.

24. I juli 1999 indgav Synthon og Genthon stort set enslydende ansøgninger om tilladelse til markedsføring af henholdsvis Paroxetin »Synthon« og Paroxetin »Genthon« (herefter »Synthonproduktet«). Ansøgningerne blev indgivet i henhold til den forkortede procedure med Seroxat som referenceprodukt. Synthonproduktet indeholder ligesom Seroxat paroxetin, men i en anden saltform, nemlig paroxetinmesilat.

Sagen ved den nationale ret og de præjudicielle spørgsmål

28. SmithKline Beecham har anlagt sag ved Østre Landsret til prøvelse af lovligheden af Lægemiddelstyrelsens to afgørelser om at godkende Synthonproduktet.

25. Ud over den dokumentation, Synthon og Genthon var forpligtet til at fremlægge i henhold til den forkortede procedure, medsendte de resultater af udvalgte farmakologiske og toksikologiske forsøg på dyr af den type, der henvises til i bilaget til direktiv 75/318/EØF, som ændret ved direktiv 91/507/EF. Lægemiddelstyrelsen anmodede derefter om yderligere information.

26. Synthon og Genthon fremlagde ikke resultater af kliniske forsøg på patienter, men anmodede om, at der blev gjort en undtagelse herfra under henvisning til, at effekten af deres produkt på mennesker var indirekte dokumenteret ved bioækvivalens med referenceproduktet Seroxat, der var afprøvet på et antal raske frivillige personer.

29. Selskabet har gjort gældende, at Seroxat og Synthonproduktet ikke i det væsentlige svarer til hinanden, fordi de indeholder forskellige om end relaterede aktive stoffer. Det aktive stof i Seroxat er paroxetin hydrochlorid hemihydrat, hvorimod det aktive stof i Synthonproduktet er paroxetinmesilat, dvs. et andet paroxetinsalt. Ved vurderingen af betingelsen »i det væsentlige svarer til« skal det umiddelbart være klart, om to produkter i det væsentlige svarer til hinanden eller ej. Den omstændighed, at yderligere data var nødvendige for at påvise, at produkterne i det væsentlige svarer til hinanden, er tilstrækkeligt til at bekræfte, at de aktive stoffer i Seroxat og Synthonproduktet er forskellige. Fremlæggelsen af yderligere oplysninger i form af farmakologiske, toksikologiske eller kliniske forsøg under en forkortet procedure er kun tilladt i henhold til klausulen, nemlig

når det nye produkt er bestemt til en anden terapeutisk indikation eller skal indgives på anden måde eller i anden dosering.

portugisiske regering og af Det Forenede Kongeriges regering samt af Kommissionen, der alle med undtagelse af den nederlandske og portugisiske regering har afgivet mundtlige indlæg under retsmødet.

30. Østre Landsret har besluttet at udsætte sagen og forelægge Domstolen følgende præjudicielle spørgsmål:

Stillingtagen

- »1) Er det i overensstemmelse med artikel 4, stk. 3, nr. 8, litra a), nr. iii), i 1. lægemiddeldirektiv (65/65/EØF med senere ændringer), at et produkt godkendes efter den forkortede ansøgningsprocedure, når en saltform af det aktive stof i produktet er skiftet ud i forhold til den saltform, der anvendes i referenceproduktet?
- 2) Kan den forkortede ansøgningsprocedure anvendes, hvis en ansøger på eget initiativ eller på opfordring fra de nationale sundhedsmyndigheder fremlægger yderligere dokumentation i form af visse farmakologiske, toksikologiske eller kliniske forsøg med henblik på at påvise, at produktet »i det væsentlige svarer til« referenceproduktet?»

31. Der er indgivet skriftlige indlæg af SmithKline Beecham, Synthron og Genthon, af den danske, den nederlandske og den

32. Det fremgår af forelæggelseskendelsen og af de indlæg, der af afgivet til Domstolen, at de to præjudicielle spørgsmål er tæt forbundne. Et af argumenterne mod, at to produkter i det væsentlige kan svare til hinanden til trods for en ændring af saltet i det aktive stof (det problem, der er rejst i det første spørgsmål), er, at sagsøgeren i denne situation sædvanligvis ville være nødt til at fremlægge yderligere data for at påvise, at de ikke var forskellige med hensyn til deres sikkerhed og effekt, hvilket det hævdes er utilladeligt (det problem, der er rejst i det andet spørgsmål). Derfor foreslår jeg, at de to spørgsmål behandles samlet.

33. Synthron og Genthon, Danmark, Nederlandene og Kommissionen har udtalt sig til støtte for et bekræftende svar på de præjudicielle spørgsmål, hvilket Portugal i realiteten også har gjort. SmithKline Beecham og Det Forenede Kongerige har gjort gældende, at begge spørgsmål skal besvares benægtende.

34. Direktivets ordlyd giver tydeligvis ikke i sig selv en løsning på de præjudicielle spørgsmål. Betydningen af begrebet væsentligt tilsvarende er ikke defineret. Det er heller ikke fuldstændig klart, om der er nogle begrænsninger forbundet med de yderligere data, der kan forelægges i forbindelse med en forkortet procedure.

35. Domstolens praksis er ligeledes åben for fortolkning. Det angives ikke nærmere i detaljer i Generics m.fl. -dommen, hvad der menes med »identitet vedrørende den kvalitative og kvantitative sammensætning med hensyn til aktive stoffer«. Ud fra de indlæg, der er afgivet til Domstolen, ladet det til, at udtrykket »aktive stof« (active principle) anvendes både som henvisning til hele det molekyle, der udgør det virksomme stof (active ingredient)¹⁶, og, hvor dette stof er en saltform, den del af molekylet — der ofte omtales som »terapeutiske bestanddel« (therapeutic moiety) — der har en terapeutisk effekt på forbrugeren af lægemidlet.

36. Hvad angår de data, som en ansøger kan fremlægge, har retspraksis hidtil mere drejet sig om, under hvilke omstændigheder en ansøger kan spare sig for at fremlægge supplerende data ved at henvise til data, der tidligere er indgivet til støtte for et andet produkt.

37. Følgelig er der i de fleste indlæg, der er afgivet til Domstolen, fokuseret mere generelt på direktivets opbygning, de formål, der ligger til grund for det, og relevansen af andre bestemmelser i fællesskabsretten og i Notice to Applicants.

Direktivets opbygning

38. Det Forenede Kongerige og SmithKline Beecham har understreget vigtigheden for direktivets opbygning af sondringen mellem den forkortede procedure i artikel 4, stk. 3, nr. 8, litra a), nr. iii), og den forkortede hybride procedure, der er fastsat i klausulen. Efter deres mening ville denne sondring blive udvisket, såfremt den definition af væsentligt tilsvarende, som Domstolen har lagt til grund i sagen Generics m.fl., blev gjort videre, og en rutinefremlæggelse af yderligere data var tilladt i et videre omfang end udtrykkeligt eller implicit fastsat i klausulen.

39. De har gjort gældende, at Domstolens definition af væsentligt tilsvarende skal fortolkes således, at når de angivne kriterier er opfyldt, kan man trygt gå ud fra, at de to produkter, der sammenlignes, vil have den samme sikkerheds- og effektprofil. Den sidste betingelse i rækken — nemlig at de to produkter ikke må udvise signifikante forskelle med hensyn til deres sikkerhed og effekt — skal ifølge Det Forenede Kongerige

16 — O.a.: Sædvanligvis oversættes »active ingredient« med »aktive stof« i Domstolens praksis, men i den foreliggende sag oversættes det af sproglige hensyn konsekvent med »virksomme stof«, uden at der i oversættelsen er intenderet en sondring mellem »aktive stof« og »virksomme stof«. »Active principle« oversættes med »aktive stof«, jf. oversættelsen af udtrykket i præmis 36 og domskonklusionen i dommen i sagen Generics m.fl., hvori Domstolen opstiller betingelserne for vurderingen af, hvornår lægemidler i det væsentlige svarer til hinanden. »Active substance« oversættes, således som det sædvanligvis gør sig gældende i Domstolens praksis, ligeledes med »aktive stof«.

og SmithKline Beecham kun anvendes som en ekstra sikkerhedsforanstaltning eller som noget, »der kan faldes tilbage på«, til beskyttelse af risikoen for, at en ændring af de hjælpestoffer, der anvendes, måtte gøre det nye produkt mindre sikkert eller virkningsfuldt.

40. Såfremt to salte, der har den samme terapeutiske bestanddel, skulle anses for at være samme aktive stof, ville dette kriterium imidlertid ikke længere være en god målestok for ækvivalens med hensyn til sikkerhed og effekt. Udskiftning af en saltform med en anden kan påvirke den terapeutiske effekt ved at forbedre eller nedsætte optagelsen af lægemidlet og dets toksiske potentiale eller stabilitet, hvilket medfører bivirkninger.

41. En ansøger ville som en følge heraf sædvanligvis skulle fremlægge yderligere data for at påvise, at der til trods for ændringen af saltformen ikke opstod signifikante forskelle med hensyn til de to omhandlede produkters sikkerhed og effekt. Det ville være nødvendigt at anvende den sidste betingelse i Domstolens vurdering i dommen i sagen Generics m.fl. i de fleste, hvis ikke i alle, sådanne situationer. Den ville ikke længere være adskilt fra kriteriet om aktivt stof, men ville i realiteten erstatte det. Derudover ville det blive gjort muligt for en ansøger at fremlægge bridging data i et videre omfang end (udtrykkeligt eller implicit) fastsat i klausulen.

42. Disse anbringender overbeviser mig ikke.

43. Henset til ordlyden af det andet spørgsmål, der klart er foranlediget af denne argumentation, er det nødvendigt at bemærke allerede indledningsvist, at der, så vidt jeg kan se, ikke gælder et princip om, at der ikke må fremlægges yderligere data i forbindelse med den forkortede procedure. Efter min mening skal dette spørgsmål derfor besvares bekræftende.

44. Dette følger af de relevante bestemmelseres ordlyd. Den forkortede procedure angives at være til rådighed, såfremt ansøgeren bl.a. kan påvise, at lægemidlerne i det væsentlige svarer til hinanden. Det ligger klart heri, at ansøgeren har adgang til at fremlægge alle de beviser, der kræves for at påvise dette.

45. Der er tilsvarende intet i klausulen, der antyder, at yderligere data kun kan fremlægges i henhold til denne bestemmelse. I princippet tjener data, der er fremlagt inden for rammerne af klausulen, og data indgivet i henhold til artikel 4, stk. 3, nr. 8, litra a), nr. iii), forskellige formål. De førstnævnte er bestemt til at kompensere for, at lægemidlerne ikke i det væsentlige svarer til hinanden, hvorimod sidstnævnte har til formål at påvise, at de er væsentligt tilsvarende.

46. Det fremgår også af den norm, Domstolen opstillede i dommen i sagen Generics m.fl., at yderligere data sommetider kan være nødvendige for at påvise, at lægemidlerne i det væsentlige svarer til hinanden. Kommissionen har f.eks. gjort gældende, at en ansøger efter den forkortede procedure kan være nødt til at fremlægge dokumentation for at påvise bioækvivalensen af ansøgerens produkt med referenceproduktet. Yderligere data kan ligeledes være nødvendige for at påvise, at to produkter — der i øvrigt opfylder de kriterier, som er opstillet af Domstolen i dommen i sagen Generics m.fl. — ikke adskiller sig med hensyn til deres sikkerhed og effekt f.eks. som følge af forskelle i de hjælpestoffer, der er anvendt, eller (jf. et eksempel, der er anført af Synthron og Genthon) af en ændring i den syntesevej, der er anvendt ved fremstillingen af det virksomme stof.

47. Jeg tror, det ville være højst uheldigt og ganske imod direktivets ordning som et generelt princip at sætte grænser for de data, som en ansøger kan fremlægge under den forkortede procedure, enten på opfordring fra en kompetent myndighed eller på eget initiativ. Med respekt af den særlige databeskyttelse i den fastsatte periode er den hensigtsmæssige politik — der fremgår mange steder i de relevante fællesskabsbestemmelser — at maksimere den information, der er til rådighed for en kompetent myndighed, når den træffer afgørelse om, hvorvidt en markedsføringstilladelse skal udstedes.

48. Det relevante spørgsmål forekommer mig således ikke at være, om yderligere data kan fremlægges i forbindelse med den forkortede procedure, men snarere, om yderligere data — såfremt de salte, der har den samme terapeutiske bestanddel, skulle anses for at være det samme aktive stof — for ofte ville være påkrævet i henhold til den forkortede procedure, og dermed sløre sondringen mellem denne procedure og den forkortede hybride procedure.

49. Jeg erkender risikoen for en for vid udstrækning af kriterierne for, hvad der er væsentligt tilsvarende, hvorved for meget kommer til at hvile på den sidste betingelse i Domstolens vurdering i sagen Generics m.fl., samtidig med at man underminerer sondringen mellem de to procedurer i strid med direktivets opbygning.

50. Jeg er imidlertid ikke overbevist om, at den fortolkning af begrebet væsentligt tilsvarende, som Synthron og Genthon, Danmark, Nederlandene, Portugal og Kommissionen har støttet, ville føre til for mange tilfælde, hvor to produkter i det væsentlige ville svare til hinanden.

51. At kræve, at produkterne har samme virksomme stof med nøjagtig den samme molekylære struktur, før de kan anses for i

det væsentlige at svare til hinanden, forekommer mig tværtimod at være en alt for snæver fortolkning af begrebet væsentligt tilsvarende.

55. Kommissionen har således anført, at den terapeutiske virkning af et lægemiddel i form af et salt typisk afhænger af den aktive bestanddel i saltet og ikke af selve saltformen.

52. Det specificeres ikke i direktivets ordlyd, at to produkter skal være identiske, for at den forkortede procedure kan anvendes, kun at de i det væsentlige skal svare til hinanden. Nogle typer forskelle mellem de to produkter er derfor utvivlsomt tilladelige.

56. Tilsvarende sonderer Nederlandene, når det virksomme stof i et lægemiddel er en saltform, mellem den positive del af saltet, som Nederlandene beskriver som den aktive bestanddel¹⁷, og den negative del, som Nederlandene kalder den inaktive del. Når de opløses, adskilles de to dele af saltet. Den positive del giver lægemidlet dets effekt.

53. Nødvendigheden af et nøjagtigt ens molekyle i de virksomme stoffer følger heller ikke af det kriterium, som Domstolen har opstillet i dommen i sagen Generics m.fl. om, at produkter, der i det væsentlige svarer til hinanden, har samme kvantitative og kvalitative sammensætning med hensyn til aktive stoffer. Som anført ovenfor lader det til, at udtrykket »aktive stof« (active principle) til tider anvendes både som henvisning til den terapeutisk aktive bestanddel i et aktivt stof (active substance) og til selve stoffet.

57. Synthon og Genthon har gjort gældende, at hvad angår de i hovedsagen omhandlede produkter (nemlig Seroxat og Synthonproduktet) afhænger de begge af den positive del af saltet, der er deres virksomme stof, for at opnå deres terapeutiske effekt på en patient. Den negative del af saltet, der er forskelligt i de to produkter, er kun et inaktivt redskab til at gøre det muligt at fremstille produkterne som tabletter. I begge tilfælde optages den positive del i blodbanen og fordeles og metaboliseres i hele kroppen. Den inaktive del af hvert produkt passerer igennem mavetarmkanalen uden at blive optaget og uden at have nogen effekt på kroppen.

54. Der er bred enighed mellem parterne om, at det er mere realistisk at fokusere på terapeutisk virkning end på den præcise molekyllære struktur af virksomme stoffer, når det vurderes, om to produkter kan anses for i det væsentlige at svare til hinanden.

17 — O.a.: Det udtryk, der anvendes i den nederlandske regerings indlæg, punkt 22, er »werkzaam bestanddeel«. Generaladvokat Jacobs benytter her udtrykket »active principle«.

58. Under retsmødet lagde den danske regering ligeledes vægt på, hvad der sker med det virksomme stof, efter at det er givet til en patient. I tilfældet med et salt vil de to dele af saltet typisk deles. Den terapeutisk aktive del vil blive optaget, mens den anden del elimineres af kroppen.

59. Disse indlæg tyder på, at der hyppigt kan drages en analogi mellem den ikke-terapeutisk aktive del af saltet, når det virksomme stof er en saltform, og enhver anden inaktiv komponent i et lægemiddel. For så vidt som en sådan analyse er korrekt, forekommer det urimeligt at udelukke, at lægemidlerne i det væsentlige svarer til hinanden i alle tilfælde, hvor denne del er ændret, men den terapeutisk aktive bestanddel forbliver den samme. Som i tilfældet med hjælpestoffer er der ganske vist altid en risiko for, at en ændring af, hvilket salt af det aktive stof der anvendes, vil føre til en ændring af produktets sikkerhed og effekt. Den sidste betingelse i vurderingen i sagen Generics m.fl. tjener imidlertid som sikring mod netop sådan en risiko.

60. Jeg mener derfor, at det ikke ville fordreje direktivets opbygning, såfremt to produkter, hvis virksomme stoffer har den samme terapeutiske bestanddel, anses for at have samme kvalitative og kvantitative sammensætning med hensyn til aktive stoffer.

61. For at kunne fastslå, om en sådan fortolkning virkelig er korrekt, er det imidlertid nødvendigt ligeledes at overveje, om den er i overensstemmelse med de formål, der ligger til grund for markedsføringstilladelsesordningen, og med forskellige andre fællesskabsbestemmelser, der er blevet påberåbt i indlæggene for Domstolen.

Formålene, der ligger til grund for markedsføringstilladelsesordningen

62. Som det fremgår af betragtningerne til direktivet, og som Domstolen har udtalt, er der fire formål, der er relevante, når fællesskabsbestemmelserne om udstedelse af markedsføringstilladelser i medlemsstaterne fortolkes, nemlig at beskytte folkesundheden, at undgå unødvendig afprøvning på mennesker og dyr, at beskytte produktudviklende lægemiddelvirksomheders interesser og at fremme det indre marked for lægemidler ikke mindst ved at sikre en harmoniseret politik fra medlemsstaternes kompetente myndigheders side.

Beskyttelsen af folkesundheden

63. Hvad angår det første formål om beskyttelse af folkesundheden, der skal danne

grundlag for al lovgivning om godkendelse af lægemidler, har både Det Forenede Kongerige og SmithKline Beecham peget på omstændigheder, hvorunder forskellige saltformer af det samme virksomme stof kan variere med hensyn til deres sikkerhed og effekt.

Undgåelse af unødvendige afprøvninger

64. Det forekommer mig imidlertid ikke, at en risiko for folkesundheden ville opstå, såfremt to saltformer, der har den samme terapeutiske bestanddel, ansås for i det væsentlige at kunne svare til hinanden. De følger af en ændring i saltformen, som Det Forenede Kongerige og SmithKline Beecham har henvist til, fører ikke til et andet resultat.

66. Som anført af Kommissionen, Danmark og Synthon og Genthon, taler formålet med at undgå unødvendige afprøvninger på mennesker og dyr klart for, at begrebet væsentligt tilsvarende fortolkes således, at det principielt kan omfatte forskellige saltformer, der har den samme aktive bestanddel. Sagsøgeren kan i stedet for at være nødt til at opbygge en helt ny dokumentation med de forskellige afprøvninger, det ville medføre, henvise til store dele af de data, der er fremlagt i relation til referenceproduktet.

Undgåelse af, at produktudviklende lægemiddelvirksomheder bringes i en ugunstig situation

65. For så vidt disse følger vedrører biotilgængeligheden, vil de under alle omstændigheder udelukke, at det konkluderes, at lægemidlerne i det væsentlige svarer til hinanden, eftersom der ligeledes skal påvises bioækvivalens. I tilfælde, hvor følgerne vedrører stabilitet og toksicitet, vil de medføre forskelle i sikkerhed og effekt mellem produkterne og vil blive omfattet af den sidste betingelse blandt de krav, Domstolen opstillede i dommen i sagen Generics m.fl.

67. Det Forenede Kongerige har gjort gældende, at kriterierne for, at lægemidlerne i det væsentlige svarer til hinanden, skal være strenge, således at man opretholder en rimelig balance mellem produktudviklende og generiske virksomheders interesser, hvilket direktivet og Domstolens dom i sagen Generics m.fl. har til formål at opnå.

68. Jeg er ikke enig.

Det indre marked for lægemidler og den gensidige anerkendelsesprocedure

69. Beskyttelsen af produktudviklende lægemiddelvirksomheders interesser er efter min mening primært afspejlet i den seks- eller tiårige databeskyttelsesperiode, der er fastsat i medfør artikel 4, stk. 3, nr. 8, litra a), nr. iii). Kravet om, at lægemidlerne i det væsentlige skal svare til hinanden, tjener først og fremmest til beskyttelse af folkesundheden.

70. Derudover har Kommissionen henvist til den mulighed, at såfremt forskellige saltformer med den samme terapeutiske bestanddel aldrig kunne anses for i det væsentlige at svare til hinanden, ville lægemiddelvirksomheder kunstigt kunne udvide den databeskyttelsesperiode, de har, ved at trække et produkt tilbage fra markedet kort tid før udløbet af dets databeskyttelsesperiode og indføre en anden variant af produktet, der har det samme aktive stof (active principle), men i en anden saltform.

71. I det omfang en sådan risiko virkelig findes, må den antages mindsket ved den fortolkning af kravet om, at lægemidlerne i det væsentlige skal svare til hinanden, som Kommissionen, Danmark, Nederlandene og Synthon og Genthon har støttet.

72. Ifølge SmithKline Beecham skal begrebet væsentligt tilsvarende gives et sådant indhold, at det kan anvendes af medlemsstaternes kompetente myndigheder på en enkel og ligefrem måde uden tøven, hvorved der sikres en harmoniseret praksis i hele Fællesskabet. En fælles praksis er særlig vigtig henset til den gensidige anerkendelsesprocedure, hvorefter en ansøger, der opnår en markedsføringstilladelse i en medlemsstat, på grundlag heraf kan opnå godkendelser i andre medlemsstater uden at skulle udarbejde en fuldstændig ansøgning i hvert enkelt tilfælde. Da de ikke er ækvivalente med hensyn til sikkerhed og effekt, kræver beslægtede, men forskellige salte en mere kompleks vurdering, der skal foretages fra sag til sag. Såfremt produkter, der indeholder sådanne salte, ikke desto mindre bliver anset for i det væsentlige at kunne svare til hinanden, opstår risikoen for en divergerende praksis hos de kompetente myndigheder og dermed muligheden for forumshopping for lægemiddelvirksomhederne.

73. Jeg er enig i, at kriterierne for, at lægemidlerne i det væsentlige skal svare til

hinanden, skal være så klare og objektive som muligt. I anden betragtning i præamblen til direktiv 87/21/EØF angives lovgivers intention om at præcisere de tilfælde, hvor det ikke er nødvendigt, at ansøgeren om en markedsføringstilladelse fremlægger fuldstændig dokumentation. Fastlæggelsen af let anvendelige normer bidrager klart til nem anvendelse af den gensidige anerkendelsesprocedure og fremmer derfor den frie bevægelighed for lægemidler.

74. Når dette er sagt, forekommer det mig, at en vis skønsbeføjelse for medlemsstaternes kompetente myndigheder, når de vurderer ansøgninger efter den forkortede procedure, er uundgåelig, som det klart fremgår af den sidste betingelse blandt de krav, Domstolen opstillede i dommen i sagen Generics m.fl. De kompetente myndigheder vil være nødt til at tage stilling til, om f.eks. en ændring af hjælpestofferne i et nyt produkt i forhold til referenceproduktet vil føre til signifikante forskelle med hensyn til sikkerhed og effekt.

75. De negative følger for den gensidige anerkendelsesprocedure skal ikke overdrives. Der opstår under alle procedurer for opnåelse af en markedsføringstilladelse en vis risiko for, at medlemsstaternes kompetente myndigheder vil være uenige med hensyn til, om en konkret godkendelse er givet med rette. Det er netop på grund af det skønselement, der er involveret i godkendel-

sesordningen, og som ikke helt kan elimineres, at fællesskabsbestemmelserne fastsætter en ordning til løsning af sådanne uoverensstemmelser¹⁸. Denne ordning forekommer mig fuldt tilstrækkelig til at imødegå bekymringer om divergerende praksis og forumshopping.

76. Min overordnede konklusion hvad angår formålene med markedsføringstilladelsesordningen er derfor, at formålet med at undgå unødvendige afprøvninger på mennesker og dyr støtter den slutning, at to produkter i det væsentlige kan svare til hinanden, når de har samme terapeutiske bestanddel, men har form af forskellige salte. Ingen af de andre formål fordrer en anden konklusion.

Andre bestemmelser i fællesskabsretten

77. Forskellige aspekter ved de fællesskabsregler, der finder anvendelse på lægemiddelområdet, er anført af SmithKline Beecham og Det Forenede Kongerige til indirekte støtte for den opfattelse, at forskellige saltformer af et aktivt stof aldrig i det væsentlige kan svare til hinanden.

18 — De relevante bestemmelser findes nu i kapitel 4 i direktiv 2001/83/EF. På det for sagen relevante tidspunkt fandtes de i direktivet og i direktiv 75/319/EØF af 20.5.1975 om tilnærmelse af lovgivning om farmaceutiske specialiteter, EFT L 147, s. 13, som disse direktiver var ændret navnlig ved direktiv 93/39/EF af 14.6.1993, EFT L 214, s. 22.

78. De har for det første henvist til del I i bilaget til direktiv 75/318/EØF. De har gjort gældende, at den måde, hvorpå den kvalitative sammensætning af et lægemiddel er beskrevet der, medfører, at det virksomme stof i et lægemiddel i tilfældet med salte skal forstås således, at det omfatter både den aktive bestanddel og selve saltformen, og skal identificeres som sådan.

79. Det er rigtigt, at generaladvokat Ruiz-Jarabo Colomer, da han i sagen Generics m.fl. fremsatte sin opfattelse vedrørende kriterierne for, hvornår lægemidlerne i det væsentlige svarer til hinanden, faktisk udtalte, at det, der mentes med et lægemiddels sammensætning, var klart beskrevet i bilaget¹⁹. Grunden til, at han henviste til bilaget, var imidlertid at påvise, at hverken hjælpestofferne eller de stoffer, der indgår i lægemidlernes ydre skal, var relevante for lægemidlets sammensætning.

80. Jeg tror for mit vedkommende ikke, at bilaget kan være afgørende for nærværende sags spørgsmål. På det for sagen relevante tidspunkt havde bilaget det formål at angive de oplysninger og den dokumentation, der skulle vedlægges ansøgninger om markedsføringstilladelse. I den forbindelse giver det mening, at den kvalitative sammensætning af det virksomme stof skulle være beskrevet udtømmende. Der gør sig andre overvejelser gældende ved fortolkningen af de kriterier, som Domstolen har opstillet i dommen i

sagen Generics m.fl. for, hvornår lægemidlerne i det væsentlige svarer til hinanden.

81. Det Forenede Kongerige og SmithKline Beecham har ligeledes henvist 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 myndigheder²⁰. På det for sagen relevante tidspunkt fastsatte denne forordning proceduren for behandling af ansøgninger om ændringer i betingelserne for en markedsføringstilladelse for lægemidler. Der sondredes mellem mindre ændringer, som kunne foretages ved ændring af en eksisterende markedsføringstilladelse, og større ændringer, der krævede, at der blev udstedt en ny markedsføringstilladelse. Den førstnævnte type ændringer var angivet i bilag I til forordningen og sidstnævnte i bilag II. Blandt den type ændringer, der var angivet i bilag II, fandtes »Ændringer af lægemiddelstoffer«, der var angivet at omfatte »udskiftning af lægemiddelstoffer med et andet salt/ester-kompleks/derivat (med samme terapeutiske del)«. Det gøres gældende, at det ville være mærkværdigt, såfremt en ændring var tilstrækkeligt vigtig til at kræve en ny markedsføringstilladelse, men ikke havde nogen indflydelse på konklusionen om, at et generisk produkt havde samme kvalitative og kvantitative sammensætning som referenceproduktet.

19 — Punkt 37 i forslaget til afgørelse.

20 — EFT L 55, s. 7.

82. Som Det Forenede Kongerige har bemærket, fastslog Domstolen udtrykkeligt i dommen i sagen Generics m.fl., at bilag II til forordning nr. 541/95 ikke har nogen betydning for anvendelsen af direktivets artikel 4, stk. 3, nr. 8, litra a), nr. iii)²¹.

Artikel 8 i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 141/2000 af 16. december 1999 om lægemidler til sjældne sygdomme²² giver sådanne producenter en tiårig eneret til markedsføring, hvorunder der ikke må udstedes tilladelse til noget lignende lægemiddel med den samme terapeutiske indikation.

83. Under alle omstændigheder har jeg ingen vanskeligheder med at acceptere, at en afvigelse mellem to produkter kan anses for tilstrækkeligt vigtig til, at en ansøgning om en ny markedsføringstilladelse efter forordning nr. 541/95 er nødvendig, mens den samtidig er omfattet af anvendelsesområdet for den ene eller den anden af de procedurer, der på det for sagen relevante tidspunkt var fastsat i artikel 4, stk. 3, nr. 8, litra a). Det skal bemærkes, at mange af de andre typer ændringer, der er fastsat i bilag II, ville falde ind under den forkortede hybride procedure, der er fastsat i klausulen til artikel 4, stk. 3, nr. 8, litra a).

84. Endelig har SmithKline Beecham søgt støtte for sin fortolkning af kravet om, at lægemidlerne i det væsentlige skal svare til hinanden, i fællesskabsbestemmelserne om lægemidler til sjældne sygdomme, der er beregnet til diagnosticering, forebyggelse eller behandling af sjældne sygdomme.

85. I artikel 3 i Kommissionens forordning (EF) nr. 847/2000 af 27. april 2000²³ defineres lignende lægemiddel som »et lægemiddel, der indeholder et lignende aktivt stof eller stoffer, som er indeholdt i et eksisterende godkendt lægemiddel til sjældne sygdomme, og som er beregnet til samme terapeutiske indikation«. Et lignende aktivt stof er dernæst defineret som »et identisk aktivt stof eller et aktivt stof, som har samme væsentlige molekylestruktur (men ikke nødvendigvis nøjagtig den samme molekylestruktur på alle punkter), og som virker via den samme mekanisme«. Det er defineret som omfattende »isomerer, blanding af isomerer, komplekser, estere, salte og ikke-kovalente afledninger af det oprindelige aktive stof, eller et aktivt stof, som kun

21 — Dommens præmis 58.

22 — EFT 2000 L 18, s. 1.

23 — EFT L 103, s. 5.

adskiller sig fra det oprindelige aktive stof med hensyn til mindre ændringer i molekylestrukturen, som f.eks. en strukturel analog«.

86. Den omstændighed, at to produkter anses for lignende snarere end identiske, når de har forskellige saltformer, hævdes at tydeliggøre, at sådanne produkter ikke kan have samme kvalitative og kvantitative sammensætning med hensyn til aktive stoffer i relation til den norm for, hvornår lægemidlerne i det væsentlige svarer til hinanden, der er opstillet i dommen i sagen Generics m.fl.

87. Efter min opfattelse er definitionerne i Kommissionens forordning nr. 847/2000 meget tæt knyttet til den sammenhæng, de indgår i, og ikke relevante ved fortolkningen af direktivets artikel 4, stk. 3, nr. 8, litra a), nr. iii). Jeg tror ikke, der er nogen, der ville hævde, at to forskellige salte, der har den samme terapeutiske bestanddel, er identiske. Spørgsmålet i den foreliggende sag er, om de kan siges at have samme kvalitative og kvantitative sammensætning med hensyn til aktive stoffer.

88. Selv hvis det antages, at den ovennævnte forordnings artikel 3 er relevant, omfatter definitionen af et lignende aktivt stof under alle omstændigheder udtrykkeligt et identisk aktivt stof og kan derfor næppe anvendes som grundlag for en sontring mellem lignende og identiske stoffer.

89. Følgelig mener jeg ikke, at nogen af de forskellige lovbestemmelser, som Det Forenede Kongerige og SmithKline Beecham har henvist til, strider imod min konklusion om, at to produkter, der har samme terapeutiske bestanddel, men i forskellige saltformer, i det væsentlige kan svare til hinanden i den forstand, hvori udtrykket er anvendt i direktivets artikel 4, stk. 3, nr. 8, litra a), nr. iii).

Notice to Applicants

90. Kommissionen, Danmark, Nederlandene og Synthon og Genthon har alle henvist til Notice to Applicants til støtte for, at to forskellige salte, der indeholder den samme terapeutiske bestanddel, i det væsentlige kan svare til hinanden i den forstand, hvori udtrykket er anvendt i direktivets artikel 4, stk. 3, nr. 8, litra a), nr. iii).

91. I modsætning hertil har Det Forenede Kongerige og SmithKline Beecham for det første lagt vægt på, at dette dokument ikke er juridisk bindende. SmithKline Beecham har ligeledes anført, at 2001-versionen af Notice to Applicants ikke kan være relevant i denne sag, der blev påbegyndt forud for dens

offentliggørelse. Ifølge Det Forenede Kongeriges indlæg giver end ikke 1998-versionen af Notice to Applicants, der var gældende på det for sagen relevante tidspunkt, en utvetydig støtte for, at to salte med samme terapeutiske bestanddel i princippet i det væsentlige kan svare til hinanden. I denne version hedder det, at to salte ikke i det væsentlige svarer til hinanden, medmindre der fremlægges bevis for, at »there is no change in the pharmacokinetics of the moiety, pharmacodynamics and/or in toxicity which could change the safety/efficacy profile«. Ifølge Det Forenede Kongerige er der *altid* en vis, ikke eliminerbar risiko for, at en ændring af saltet *kunne* påvirke sikkerhed og effekt. 1998-versionen af Notice to Applicants er derfor i overensstemmelse med det synspunkt, at to produkter, der har forskellige salte, aldrig kan anses for i det væsentlige at svare til hinanden.

92. Af de grunde, der er anført i mit forslag til afgørelse i sagen Approved Prescription Services²⁴, finder jeg, at selv om Notice to Applicants ikke er juridisk bindende, må den tillægges en vis vægt ved fortolkningen af direktivet. Dette er navnlig tilfældet som her,

hvor det drejer sig om komplekse, tekniske spørgsmål.

93. Efter min mening kan Notice to Applicants, til trods for at Det Forenede Kongerige har foreslået det modsatte, kun læses til støtte for det synspunkt, at to forskellige salte, der har samme terapeutiske bestanddel, i det væsentlige kan svare til hinanden. Notice to Applicants ville bestemt ikke angive en mulighed, som den uvægerligt vil anse for udelukket.

94. Når dette er sagt, er jeg ikke fuldstændigt overbevist af den analyse, der er foretaget i Notice to Applicants, for at komme til dette resultat. Det anføres i Notice to Applicants, at spørgsmålet om, hvorvidt sådanne to former udgør det samme virksomme stof, afhænger af deres sikkerhed og effekt. For mig at se ville det have været mere i overensstemmelse med de kriterier for, hvornår lægemidlerne i det væsentlige svarer til hinanden, som Domstolen har opstillet i dommen i sagen Generics m.fl., at beskrive de pågældende produkter som havende samme kvalitative og kvantitative sammensætning med hensyn til aktive stoffer, samtidig med at det bemærkes, at spørgsmålet, om de i det væsentlige svarer til hinanden, ikke desto mindre i sidste ende afhænger af, at det påvises, at de ikke udviser forskelle med hensyn til sikkerhed og effekt i overensstemmelse med den sidste betingelse blandt disse kriterier.

95. Tilsvarende rubricerer Notice to Applicants en ansøgning, der er støttet på, at de to

²⁴ — Sag C-36/03, dom af 9.12.2004, Sml. I, s. 11583, på s. 11585, punkt 70-73.

saltformer i det væsentlige svarer til hinanden, under overskriften »other abridged applications« (andre forkortede ansøgninger) sammen med ansøgninger indgivet efter klausulen. For mig at se skal en sådan ansøgning imidlertid være indgivet efter den almindelige forkortede procedure. Yderligere data, der fremlægges efter den sidste procedure, må have til formål at påvise, at de to produkter i det væsentlige svarer til hinanden, ikke for at kompensere for, at dette ikke er tilfældet.

96. Mens Notice to Applicants således er i overensstemmelse med det resultat, der nås frem til her, er den måde, hvorpå den præsenterer denne konklusion, måske skyld i noget af den usikkerhed og forvirring, der er opstået i forbindelse med den foreliggende sag.

97. I lyset af direktivets opbygning og formål, de andre fællesskabsretlige bestemmelser, der er overvejet ovenfor, samt Notice to Applicants, er jeg således af den opfattelse, at to produkter, der indeholder forskellige saltformer af den samme aktive stof (active principle), utvivlsomt i det væsentlige kunne fastslås at svare til hinanden efter behandling i medfør af den forkortede procedure, således som den blev anvendt før de seneste ændringer heraf. Efter denne procedure stod det ligeledes en ansøger frit for at fremlægge yderligere data enten på opfordring fra den kompetente myndighed i en medlemsstat eller på eget initiativ for at påvise, at de to produkter i det væsentlige svarer til hinanden.

98. Det bemærkes, at den konklusion, jeg er nået frem til her, stemmer overens med den fortolkning af, hvad det vil sige at være i det væsentlige tilsvarende, der udtrykkeligt blev godkendt i bilaget til direktiv 2001/83/EF²⁵ efter ændring heraf ved Kommissionens direktiv 2003/63/EF²⁶. Det må i det mindste kunne hævdes ud fra den måde, hvorpå de relevante bestemmelser i ændringen af bilaget var formuleret, at de var ment som en nedfældning af Kommissionens forståelse af de eksisterende lovbestemmelser snarere end en ændring af status quo.

99. Det bemærkes ligeledes, at fællesskabslovgiver siden har valgt udtrykkeligt at godkende en sådan opfattelse i den nye udgave af den forkortede procedure, der blev indført ved direktiv 2004/27/EF²⁷. Tidligere udgaver af direktivet skal selvfølgelig fortolkes uafhængigt af en sådan senere udvikling. Ikke desto mindre vækker lovgivers valg i det mindste en formodning om, at den konklusion, der er nået frem til her, blev betragtet som brugbar og hensigtsmæssig i lyset af formålet med fællesskabsbestemmelserne om markedsføringstilladelse.

25 — Nævnt i fodnote 5.

26 — Nævnt i fodnote 14.

27 — Nævnt i fodnote 15.

Forslag til afgørelse

100. Jeg er derfor af den opfattelse, at Domstolen bør besvare de af Østre Landsret forelagte spørgsmål på følgende måde:

- »1) To produkter, der har samme terapeutiske bestanddel, men foreligger i forskellige saltformer, har samme kvalitative og kvantitative sammensætning med hensyn til aktive stoffer, og kan derfor i det væsentlige svare til hinanden i den forstand, hvori udtrykket er anvendt i artikel 4, stk. 3, nr. 8, litra a), nr. iii), i Rådets direktiv 65/65/EØF af 26. januar 1965 om tilnærmelse af lovgivning om lægemidler, som ændret, forudsat at de ikke udviser signifikante forskelle med hensyn til sikkerhed og effekt.
- 2) Til støtte for en ansøgning, der er indgivet i henhold til denne bestemmelse, kan en ansøger på eget initiativ eller på opfordring fra den kompetente myndighed i en medlemsstat fremlægge yderligere dokumentation i form af farmakologiske, toksikologiske eller kliniske forsøg med henblik på at påvise, at ansøgerens produkt i det væsentlige svarer til referenceproduktet.«