

SCHLUSSANTRÄGE DES GENERALANWALTS
FRANCIS G. JACOBS
vom 23. Januar 2003¹

1. In der vorliegenden Rechtssache legt der Court of Appeal (England and Wales) (Civil Division) dem Gerichtshof sechs Fragen nach den Voraussetzungen vor, die nach Gemeinschaftsrecht erfüllt sein müssen, bevor die zuständige Behörde in einem Mitgliedstaat das Inverkehrbringen einer Arzneispezialität in diesem Mitgliedstaat genehmigen kann.

2. Insbesondere wirft das Verfahren drei Fragen im Zusammenhang mit Artikel 4 der Richtlinie 65/65/EWG des Rates vom 26. Januar 1965 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten (im Folgenden: die Richtlinie)² in der Fassung der Richtlinie 87/21/EWG vom 22. Dezember 1986³ auf. Sie ermöglichen es dem Gerichtshof, die Auslegung dieses Artikels, die er in der Rechtssache Generics⁴ gefunden hat, weiter

zu entwickeln. Die erste Frage betrifft die Umstände, unter denen eine nationale Lizenzierungsbehörde, die einen Antrag auf eine Genehmigung für das Inverkehrbringen einer Arzneispezialität gemäß Artikel 4 Absatz 3⁵. Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie (im Folgenden: Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii) Daten verwenden darf, die ihr von einem anderen Antragsteller für ein anderes Erzeugnis übermittelt worden sind, das innerhalb der in dieser Bestimmung angegebenen Frist von sechs oder zehn Jahren zugelassen worden ist. Die zweite Frage geht dahin, ob es für die Zulassung eines neuen Erzeugnisses im Zusammenhang mit der Vorbehaltsklausel in Artikel 4 Nummer 8 Buchstabe a Unterabsatz 2 (im Folgenden: Vorbehaltsklausel) in Verbindung mit Nummer 8 Buchstabe a Ziffer i oder Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii erforderlich ist, die wesentliche Gleichheit des neuen Erzeugnisses mit dem Referenzerzeugnis, das gemäß den letzteren Bestimmungen angeführt wird, nachzuweisen. Die dritte Frage geht dahin, wann davon ausgegangen werden kann, dass ein Erzeugnis einem anderen für die Zwecke von Nummer 8 Buchstabe a Ziffern i und Ziffern iii wesentlich gleicht.

1 — Originalsprache: Englisch.

2 — ABl. L 22, S. 369.

3 — ABl. 1987, L 15, S. 36.

4 — Rechtssache C-368/96, *The Queen/Medicines Control Agency ex parte Generics (UK)* u. a., Slg. 1998, I-7967.

5 — Der in Rede stehende Absatz war ursprünglich Artikel 4 Absatz 2, wurde jedoch aufgrund einer Änderung durch Artikel 1 Absatz 2 der Richtlinie 93/39/EWG des Rates vom 14. Juni 1993, ABl. L 214, S. 22, zu Absatz 3.

Rechtlicher Rahmen

3. Da ein offensichtliches Bedürfnis besteht, das Inverkehrbringen von Arzneispezialitäten im Interesse der Gesundheit zu regeln, und um Hindernisse für den freien Verkehr solcher Erzeugnisse in der Gemeinschaft aufgrund von Unterschieden zwischen nationalen Überwachungssystemen abzubauen, haben die Organe der Gemeinschaft zahlreiche Regelungen erlassen, um die Überwachung des Inverkehrbringens von Arzneispezialitäten zu harmonisieren.

4. Die gängige Methode der Prüfung, ob eine Arzneispezialität den Anforderungen des Gesundheitsschutzes entspricht, ist die Verkehrsgenehmigung, von der es zwei Arten gibt: gemeinschaftsweite Genehmigungen⁶ und nationale Genehmigungen.

5. Im vorliegenden Verfahren geht es ausschließlich um die Gemeinschaftsbestimmungen für nationale Genehmigungen, die zur maßgeblichen Zeit⁷ hauptsächlich in Kapitel II der Richtlinie in der insbesondere

durch die Richtlinie 87/21 geänderten Fassung enthalten waren. Nach Artikel 3 der Richtlinie darf eine Arzneispezialität in Ermangelung einer gemeinschaftsweiten Genehmigung in einem Mitgliedstaat erst dann in den Verkehr gebracht werden, wenn die zuständige Behörde dieses Mitgliedstaats die Genehmigung erteilt hat.

6. Artikel 4 legt im Einzelnen fest, welches Verfahren, welche Unterlagen und welche Angaben für die Erteilung einer Verkehrsgenehmigung durch die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats benötigt werden. Nach dieser Bestimmung kann eine nationale Verkehrsgenehmigung auf verschiedene Weise erwirkt werden. Nach dem vollständigen Verfahren sind einem Antrag auf eine Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 (im Folgenden: Nr. 8) die Ergebnisse von Versuchen

- physikalisch-chemischer, biologischer oder mikrobiologischer Art;
- pharmakologischer und toxikologischer Art;
- ärztlicher oder klinischer Art

beizufügen.

7. Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a (im Folgenden: Buchstabe 8 a) sieht ein alternatives, abgekürztes Verfahren vor, bei

6 — Gemeinschaftsweite Genehmigungen sind geregelt durch die Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates vom 22. Juli 1993 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (ABl. L 214, S. 1).

7 — Die gemeinschaftsrechtliche Rahmenregelung für Arzneispezialitäten wurde mit Wirkung vom 18. Dezember 2001 in der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311, S. 67) mit Wirkung vom 18. Dezember 2001 kodifiziert und konsolidiert.

dem ein Antragsteller unter bestimmten dort aufgeführten Umständen von der Verpflichtung befreit werden kann, die Ergebnisse der pharmakologischen und toxikologischen Versuche oder die Ergebnisse der ärztlichen oder klinischen Versuche vorzulegen, die gewöhnlich gemäß Nummer 8 erforderlich sind, und sich stattdessen auf die Daten stützen kann, die für ein anderes „Referenz“-Erzeugnis vorgelegt worden sind, das bereits zugelassen worden ist. Die Verpflichtung, vollständige Angaben zur physikalisch-chemischen Art des Erzeugnisses zu machen, bleibt unberührt. Ein Antragsteller kann nur dann vom „abgekürzten Verfahren“ Gebrauch machen, wenn er nachweisen kann,

„i) dass die Arzneispezialität im Wesentlichen einem Erzeugnis gleicht, das in dem Land, in dem der Antrag gestellt wird, bereits zugelassen ist und dass die für das Inverkehrbringen der Originalspezialität verantwortliche Person ihre Zustimmung erteilt hat, dass die mit dem Zulassungsantrag der Originalspezialität vorgelegten pharmakologischen, toxikologischen sowie ärztlichen oder klinischen Unterlagen zur Prüfung des gestellten Antrags herangezogen werden,

...

iii) oder dass die Arzneispezialität im Wesentlichen einem Erzeugnis gleicht, das seit mindestens sechs Jahren in der Gemeinschaft nach den Gemeinschaftsvorschriften zugelassen und in dem Mitgliedstaat, in dem der Antrag gestellt wird, in Verkehr gebracht ist;

... ein Mitgliedstaat [kann] diese Frist durch eine einheitliche, alle in seinem Gebiet auf dem Markt befindlichen Erzeugnisse erfassende Entscheidung auf zehn Jahre verlängern, wenn dies seiner Ansicht nach im Interesse der öffentlichen Gesundheit erforderlich ist. ...“

8. Buchstabe a letzter Unterabsatz enthält die folgende Vorbehaltsklausel für das abgekürzte Verfahren nach dieser Bestimmung:

„Ist jedoch die Arzneispezialität zu einem therapeutischen Zweck bestimmt oder muss sie auf anderem Wege oder in anderer Dosis als die übrigen bereits im Handel befindlichen Arzneimittel verabreicht werden, so sind die entsprechenden Ergebnisse der pharmakologischen und toxikologischen Versuche und/oder der ärztlichen oder klinischen Prüfungen vorzulegen.“

9. Die Vorbehaltsklausel bewirkt somit, dass ein weiteres Verfahren für die Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen eingeführt wird, das häufig und auch im Folgenden als hybrides abgekürztes Verfahren bezeichnet wird.

10. Nach diesem Verfahren braucht der Antragsteller nur die Ergebnisse solcher pharmakologischer und toxikologischer Versuche und ärztlicher oder klinischer Prüfungen vorzulegen, die nach Maßgabe des Unterschieds in der therapeutischen

Verwendung, des Verabreichungswegs oder der Dosis gegenüber den anderen bereits im Handel befindlichen Arzneimitteln als erforderlich erscheinen. Im Übrigen stützt sich der Antragsteller auf die Angaben in Bezug auf das Referenzerzeugnis, das gemäß Nummer 8 Buchstabe a Ziffer i oder Ziffer iii anzugeben ist.

11. Das hybride abgekürzte Verfahren ist daher im Hinblick auf die Beweislast, die es dem Antragsteller auferlegt, ein Mittelweg zwischen dem abgekürzten und dem selbständigen Verfahren. Die neuen Angaben, die ein Antragsteller nach dem hybriden abgekürzten Verfahren vorzulegen hat, werden als Überbrückungsdaten bezeichnet.

12. Eine Anleitung für die Art der Versuche und Prüfungen, die im Rahmen der verschiedenen in Artikel 4 der Richtlinie geregelten Verfahren erforderlich sind, ist im Anhang der Richtlinie 75/318/EWG des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologischen, pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneimittelspezialitäten⁸ in der durch die Richtlinie 91/507 vom 19. Juli 1991⁹ geänderten Fassung enthalten. Nach dem Anhang der Richtlinie 75/318 sind bei den Angaben und Unterlagen, die dem Antrag auf Verkehrsgenehmigung beizufügen sind, die von der Europäischen Kommission in der „Rege-

lung der Arzneimittel in der Europäischen Gemeinschaft“ veröffentlichten Hinweise einschließlich des Bandes II (bekannt als Mitteilung an die Antragsteller) und des Bandes III (bekannt als Gemeinschaftshinweise) zu beachten.

13. In der Fassung von 1993 der Mitteilung an die Antragsteller (Band II A unter Nummer 3.3) wird das hybride abgekürzte Verfahren wie folgt erläutert:

„Nach sechs oder zehn Jahren der Kenntnisse und Erfahrungen mit einem Arzneimittel wäre es aus ethischen und wissenschaftlichen Gründen unangebracht, von einem zweiten Antragsteller die Wiederholung sämtlicher Versuche, Studien und Prüfungen zu verlangen, die den Behörden bereits bekannt sind. Bei Arzneimittelspezialitäten, für die nicht die strengen Anforderungen der wesentlichen Gleichheit gelten und die daher nicht von der Vorlage pharmakologischer, toxikologischer und ärztlicher oder klinischer Prüfungen befreit werden können, sind nach [der Vorbehaltsklausel] die Ergebnisse geeigneter pharmakologischer und toxikologischer Versuche und/oder ärztlicher oder klinischer Prüfungen vorzulegen.“

⁸ — ABl. L 147, S. 1.

⁹ — ABl. L 270, S. 32.

Dieser Absatz wurde jedoch in den folgenden Fassungen der Mitteilung an die Antragsteller gestrichen.

14. Die Zwecke des Artikels 4 werden aus den Begründungserwägungen der Richtlinie und der Richtlinie 87/21 deutlich, die die abgekürzten Verfahren in ihrer gegenwärtigen Form eingeführt hat. Die erste Begründungserwägung der Richtlinie macht deutlich, dass der Hauptzweck sämtlicher Bestimmungen zur Regelung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneispezialitäten der Gesundheitsschutz ist. Wie aus der zweiten und der vierten Begründungserwägung der Richtlinie 87/21 hervorgeht, soll Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii auch sicherstellen, dass Innovationsfirmen nicht benachteiligt werden, und verhindern, dass unnötige medizinische Versuche an Menschen und Tieren durchgeführt werden.

15. Nach Artikel 5 der Richtlinie ist die Verkehrsgenehmigung zu versagen, „wenn sich nach Prüfung der in Artikel 4 aufgeführten Angaben und Unterlagen ergibt, entweder dass die Arzneispezialität bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädlich ist oder dass ihre therapeutische Wirksamkeit fehlt oder vom Antragsteller unzureichend begründet ist oder dass die Arzneispezialität nicht die angegebene Zusammensetzung nach Art und Menge aufweist“. Ebenso ist die Genehmigung zu versagen „wenn die Angaben und Unterlagen zur Stützung des Antrags nicht den Bestimmungen des Artikels 4 entsprechen“.

16. Anhang II der Verordnung (EG) Nr. 541/95 der Kommission vom 10. März 1995 über die Prüfung von Änderungen einer Zulassung, die von einer zuständigen Behörde eines Mitgliedstaats erteilt wurde¹⁰, sieht vor, dass bestimmte in diesem Anhang aufgelistete Änderungen einer Verkehrsgenehmigung, als so grundlegende Änderungen der Zulassungsbedingungen zu betrachten sind, dass sie eines Antrags auf Änderung der Zulassungsbedingungen bedürfen. Die im Anhang in Bezug auf Humanarzneimittel angegebenen Arten von Änderungen sind Änderungen des Wirkstoffes oder der Wirkstoffe eines Erzeugnisses, Änderungen therapeutischer Indikationen und Änderungen der Dosierung, der Darreichungsform sowie des Verabreichungswegs.

17. Im Vereinigten Königreich wurde die durch den Medicines Act 1968 (Arzneimittelgesetz 1968) eingerichtete Lizenzierungsbehörde zur für die Zwecke der Richtlinie zuständigen Behörde bestimmt. Sie übt ihre Verwaltungstätigkeit durch eine Behörde des Gesundheitsministeriums, die Medicines Control Agency (MCA) aus, und die MCA behandelt Anträge auf Zulassungen im Namen der Lizenzierungsbehörde. Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 der Richtlinie in der geänderten Fassung wurde im Vereinigten Königreich durch die Medicines for Human Use (Marketing Authorisations etc) Regulations 1994 (Verordnung über Human-Arzneimittel [Verkehrsgenehmigungen usw.]) umgesetzt. Durch Regulation 4 (6) hat das Vereinigte Königreich von seiner Möglichkeit gemäß Artikel 4 Absatz 3 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie Ge-

brauch gemacht, die in dieser Bestimmung angegebene Frist von sechs auf zehn Jahre zu verlängern.

18. Der Gerichtshof hatte über die Auslegung von Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii in der Rechtssache Generics¹¹ zu entscheiden, die auf einer Klage verschiedener Arzneimittelhersteller gegen die Entscheidungspraxis der MCA bei der Behandlung von Anträgen auf Genehmigung für das Inverkehrbringen generischer Kopien existierender Arzneimittel nach dieser Bestimmung beruhte. Die MCA erteilte Genehmigungen nicht nur für Indikationen, Dosierungsangaben oder Dosierungsformen, wie sie für das Referenzerzeugnis seit mindestens zehn Jahren zugelassen worden waren, sondern auf für seit kürzerer Zeit zugelassene Zusätze oder Änderungen. Die MCA versagte die Zulassung eines Generikums für derartige Zusätze oder Veränderungen nur dann, wenn sie wesentliche therapeutische Änderungen darstellten, die eines neuen Zulassungsantrags gemäß Anhang II der Verordnung Nr. 541/95 bedurften.

19. Der High Court hat verschiedene Fragen danach vorgelegt, wann zwei Erzeugnisse als wesentlich gleich im Sinne von Nummer 8 Buchstabe a betrachtet würden, und in welchem Umfang die zuständige Behörde eine Genehmigung aufgrund eines Antrags nach Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii erteilen kann.

20. In Bezug auf die wesentliche Gleichheit hat der Gerichtshof festgestellt, dass eine Arzneispezialität einer anderen im Wesentlichen gleicht, „wenn sie die Kriterien der gleichen qualitativen und quantitativen Zusammensetzung an Wirkstoffen, der gleichen Darreichungsform und der Bioäquivalenz erfüllt, sofern sie nicht nach dem Stand der Wissenschaft gegenüber der originalen Arzneispezialität offensichtlich in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit erhebliche Unterschiede aufweist“.

21. Wie der Gerichtshof erläutert hat, sind zwei Erzeugnisse als bioäquivalent zu betrachten, „wenn es sich um äquivalente oder alternative pharmazeutische Erzeugnisse handelt und ihre Biodisponibilität (Stärke und Geschwindigkeit) nach Verabreichung der gleichen molaren Dosis so weitgehend gleich ist, dass ihre Wirkungen sowohl unter Wirksamkeits- als auch Sicherheitsgesichtspunkten im Wesentlichen dieselben sind“¹².

22. Zum Umfang einer nach dem abgekürzten Verfahren gemäß Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii erteilten Zulassung hat der Gerichtshof festgestellt, dass eine Arzneispezialität, die im Wesentlichen einem Erzeugnis gleicht, das seit sechs bzw. zehn Jahren in der Gemeinschaft zugelassen und im Antragsmitgliedstaat in Verkehr gebracht ist, nach dieser Bestimmung für alle

11 — Angeführt in Fußnote 4.

12 — Randnr. 31 des Urteils.

therapeutischen Indikationen, Dosierungsformen, Dosen oder Dosierungspläne zugelassen werden kann, die für das Referenzerzeugnis bereits zugelassen sind, einschließlich solcher, die seit weniger als sechs oder zehn Jahren zugelassen worden sind.

Sachverhalt

23. In der vorliegenden Rechtssache greift die Novartis Pharmaceuticals Ltd (Novartis) die Gültigkeit der Verkehrsgenehmigungen, die die MCA der SangStat UK Ltd, einem anderen pharmazeutischen Unternehmen, und der Imtix-SangStat UK Ltd, deren Vertriebsunternehmen im Vereinigten Königreich, für zwei Arzneispezialitäten, SangCya Oral Solution und Acceptine Oral Solution (für meine Zwecke gleich und im Folgenden gemeinsam als SangCya bezeichnet), erteilt hat.

24. SangCya steht auf dem Markt im Wettbewerb mit zwei Erzeugnissen von Novartis, Sandimmun und Neoral. Alle drei Erzeugnisse sind Immunsuppressiva und enthalten den gleichen Wirkstoff Cyclosporin, der bei der Behandlung verschiedener Autoimmunkrankheiten sowie dazu verwendet wird, die Abstoßung von Organen oder Gewebe bei Patienten zu verhindern, die sich einer Transplantation unterzogen haben.

25. Alle drei Erzeugnisse werden oral in Form einer Lösung verabreicht. Es gibt

jedoch Unterschiede zwischen dem ersten Erzeugnis von Novartis, Sandimmun, ihrem zweiten Erzeugnis, Neoral, und den Erzeugnissen von Sangstat, SangCya. Werden sie zur Verabreichung an den Patienten aufgelöst, so reagieren sie unterschiedlich. Während Sandimmun eine Makroemulsion in einer wässrigen Umgebung bildet, bildet Neoral eine Mikroemulsion, und bei SangCya erfolgt eine Nanodispersion. Als Folge sind die drei Erzeugnisse nicht bioäquivalent: Sie unterscheiden sich in ihrer Bioverfügbarkeit, also in Geschwindigkeit und Umfang ihrer Resorption im Körper sowie ihrer Beförderung zum Wirkort. Dies ist von Belang, da Cyclosporin über eine geringe therapeutische Breite verfügt. Erhält der Patient zu viel oder zu wenig Cyclosporin, so wirkt es nicht und kann gesundheitsschädlich sein. Daher muss der jeweilige Cyclosporin-Blutspiegel bei einem Patienten überwacht und die Dosis entsprechend eingestellt werden.

26. Sandimmun war das erste Cyclosporin-Erzeugnis, das in der Europäischen Union zugelassen wurde. Es wurde 1983 nach der Vorlage der gesamten nach dem vollständigen Verfahren erforderlichen Unterlagen durch die Sandoz Pharmaceuticals (UK) Ltd, jetzt Novartis, im Vereinigten Königreich genehmigt.

27. Die erste Genehmigung für das Inverkehrbringen von Neoral in der Europäischen Union wurde 1994 in Deutschland erteilt. Eine Zulassung im Vereinigten Königreich wurde 1995 offenkundig im hybriden abgekürzten Verfahren gemäß Nummer 8 Buchstabe a Ziffer i in Verbindung mit der Vorbehaltsklausel unter Her-

anziehung von Sandimmun als Referenzerzeugnis erteilt. Der Antrag auf diese Zulassung wurde teilweise auf Daten, die im Zusammenhang mit dem Antrag für Sandimmun vorgelegt worden waren, nachdem die Zustimmung erteilt worden war (und zwar von Novartis als Entwickler von Sandimmun für sich selbst als Entwickler von Neoral), teilweise auf Überbrückungsdaten gestützt, die speziell für Neoral zusammengestellt worden waren. Während des Verfahrens über den Antrag und nach Besprechungen zwischen Novartis und MCA, bei denen die MCA angab, dass die Zulassung nur dann erteilt würde, wenn Daten aus langfristigen klinischen Versuchen vorgelegt würden, erweiterte Novartis ihre klinischen Versuche dahin, dass ausführliche Überbrückungsdaten verfügbar wurden. Neoral wurde für die gleichen Indikationen wie Sandimmun zugelassen und erhielt 1997 die Genehmigung für eine weitere Reihe von Indikationen. Sandimmun bleibt im Vereinigten Königreich auf dem Markt, macht jedoch im Vergleich zu Neoral nur einen kleinen Prozentsatz des gesamten Marktes für Cyclosporin aus.

28. Die Genehmigungen für SangCya, um die es im vorliegenden Verfahren geht, wurden ebenfalls nach dem hybriden abgekürzten Verfahren gemäß Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii in Verbindung mit der Vorbehaltsklausel erteilt. Im Antrag von SangStat wurde als Referenzerzeugnis Sandimmun angegeben, das mehr als zehn Jahre zuvor zugelassen worden war.

29. Die MCA erteilte die Verkehrsgenehmigungen für SangCya im Januar 1999. Sie stützte ihre Entscheidungen auf die wesentliche Gleichheit von SangCya mit Sandimmun. Sie stützte sich dabei jedoch nicht nur auf die von Novartis für Sandimmun vorgelegten Angaben, sondern auch auf die Angaben, die Novartis fünf Jahre zuvor für Neoral vorgelegt hatte. Sie verlangte von SangStat nicht, weitere und umfangreichere Überbrückungsdaten für SangCya vorzulegen, die gleichwertig mit den Angaben gewesen wären, die Novartis für Neoral vorzulegen hatte.

Nationales Verfahren und Vorlagefragen

30. Novartis erhob vor den Gerichten des Vereinigten Königreichs Anfechtungsklage gegen die Entscheidungen der MCA, SangCya zuzulassen, da diese aus einem oder mehreren der folgenden drei Gründe gegen das Gemeinschaftsrecht verstießen. Erstens sei die MCA nicht gemäß Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii berechtigt gewesen, Bezug auf Angaben zu nehmen, die für Neoral vor dem zehnten Jahrestag der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen von Neoral in der EU vorgelegt worden seien (die Frage der Bezugnahme). Zweitens sei die MCA nicht berechtigt gewesen, festzustellen, dass SangCya im Wesentlichen Sandimmun gleiche, und damit SangStat ungeachtet der fehlenden Bioäquivalenz mit Sandimmun von dem Nachweis zu befreien, dass ihr Erzeugnis sicher sei, (die Frage der wesentlichen Gleichheit). Drittens seien die angefochtenen Entscheidungen —

auch wenn sie ansonsten rechtmäßig seien — aufzuheben, da sie gegen das allgemeine Diskriminierungsverbot verstießen, nach dem gleiche Sachverhalte (im vorliegenden Fall die Bewertung von Neoral und SangCya) nicht unterschiedlich behandelt werden dürften, was die für die Zulassung erforderlichen Daten betreffe, sofern eine derartige unterschiedliche Behandlung nicht objektiv gerechtfertigt sei (die Frage der Nichtdiskriminierung).

31. Im ersten Rechtszug wurde die Klage von Novartis abgewiesen. Im Rechtsmittelverfahren hat der Court of Appeal jedoch beschlossen, das Verfahren auszusetzen und dem Gerichtshof eine Reihe von Fragen zur Vorabentscheidung vorzulegen. Die ersten beiden Fragen, die die Bezugnahme betreffen, lauten wie folgt:

1. Ist eine zuständige nationale Behörde bei der Behandlung eines Antrags auf eine Verkehrsgenehmigung für ein neues Erzeugnis (C) gemäß Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65, wobei als Referenzerzeugnis ein Erzeugnis (A) herangezogen wird, das mehr als sechs/zehn Jahre zuvor zugelassen worden ist, berechtigt, ohne Zustimmung auf Daten Bezug zu nehmen, die zur Stützung eines Erzeugnisses (B) vorgelegt worden sind, das in den letzten sechs/zehn Jahren zugelassen worden ist?
2. Kann bejahendenfalls eine derartige Bezugnahme erfolgen, wenn

- a) das Erzeugnis B nach dem hybriden abgekürzten Verfahren des Artikels 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a unter Verwendung des Erzeugnisses A als Referenzerzeugnis zugelassen worden war und
- b) die Daten, auf die Bezug genommen wurde, aus den Ergebnissen klinischer Versuche bestehen, die nach den Angaben der zuständigen nationalen Behörde für die Erteilung der Verkehrsgenehmigung erforderlich waren und die vorgelegt wurden, um zu belegen, dass das Erzeugnis B sicher sei, obwohl es im Vergleich zu Erzeugnis A bei der Verabreichung in der gleichen Dosis superbioverfügbar ist?

32. Zur ersten Frage führt der Court of Appeal im Vorlagebeschluss aus, dass nach Artikel 5 der Richtlinie die zuständige Behörde bei der Entscheidung über einen Antrag zu erwägen habe, ob die Arzneyspezialität sicher und wirksam sei und ob der Antragsteller alle nach Artikel 4 der Richtlinie erforderlichen Angaben und Unterlagen vorgelegt habe. Nach Ansicht des Court of Appeal ist die zuständige Behörde bei der Beurteilung der ersten Frage berechtigt, alle ihr vorliegenden Daten unabhängig von deren Quelle zu berücksichtigen. Daher bittet der Court of Appeal, dass der Gerichtshof, wenn er damit übereinstimme, in der Antwort auf die erste Frage angeben möge, dass sich Beschränkungen der Angaben, auf die sich die Behörde berufen dürfe, nur auf den letzten Teil von Artikel 5 beziehen könnten.

33. Die dritte Frage bezieht sich auf die richtige Auslegung der Vorbehaltsklausel und lautet wie folgt:

3. a) Gilt Nummer 8 Buchstabe a Unterabsatz 2 der Richtlinie 65/65 („die Vorbehaltsklausel“) nur für Anträge gemäß 4 2 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii oder auch für Anträge gemäß Nummer 8 Buchstabe a Ziffer i?
- b) Ist wesentliche Gleichheit eine Voraussetzung für die Anwendung der Vorbehaltsklausel?

34. Mit der vierten und der fünften Frage wird eine Erläuterung der Bedeutung der wesentlichen Gleichheit angestrebt:

4. Können Erzeugnisse, die nicht bioäquivalent sind, überhaupt im Wesentlichen gleich im Sinne von Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a Ziffern i und iii der Richtlinie 65/65 sein, und wenn ja, wann?
5. Welches ist die Bedeutung des Begriffes Darreichungsform, wie ihn der Gerichtshof in seinem Urteil in der Rechtssache C-368/96, Generics, verwendet hat? Haben insbesondere zwei Erzeugnisse die gleiche Darreichungs-

form, wenn sie dem Patienten in Form einer Lösung verabreicht werden, die zu einer Makroemulsion, Mikroemulsion oder Nanodispersion aufgelöst wurde?

35. Die sechste und letzte Frage bezieht sich auf die Diskriminierung und geht dahin, ob es im Einklang mit dem allgemeinen Diskriminierungsverbot steht, wenn eine zuständige nationale Behörde, die mit hybriden Anträgen auf Verkehrsgenehmigung gemäß Nummer 8 Buchstabe a unter Bezugnahme auf ein Erzeugnis A für zwei andere Erzeugnisse befasst ist, von denen keines dem Erzeugnis A bioäquivalent ist,

- i) ausführt, dass es für die Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen von Erzeugnis B erforderlich ist, vollständige klinische Daten der in Teil 4 Buchstabe F des Anhangs der Richtlinie 75/318/EWG verlangten Art vorzulegen, und
- ii) sie die zur Stützung des Erzeugnisses B vorgelegten Daten bei der Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen für das Erzeugnis C berücksichtigt hat, wenn dieser Antrag durch Versuche belegt ist, die nicht den Erfordernissen des Teiles 4 Buchstabe F des Anhangs der Richtlinie 75/318/EWG entsprechen?

36. Beim Gerichtshof haben Novartis, Sangstat, das Vereinigte Königreich, die französische, die dänische und die portugiesische Regierung sowie die Kommission schriftliche Erklärungen eingereicht. Novartis, Sangstat, das Vereinigte Königreich, die dänische und die niederländische Regierung sowie die Kommission haben in der Sitzung mündliche Ausführungen gemacht.

38. Die Beteiligten stimmen darin überein, dass eine zuständige Behörde bei der Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Arzneispezialität sämtliche ihr vorliegenden Daten unabhängig von ihrer Quelle berücksichtigen darf. Sämtliche in den Erklärungen vorgeschlagenen Lösungen stehen daher alle im Einklang mit dem vorrangigen Ziel der Richtlinie, die Gesundheit zu fördern.

Würdigung

Erste und zweite Frage — die Bezugnahme

37. Die ersten beiden Fragen gehen dahin, ob eine zuständige Behörde bei der Behandlung eines Antrags gemäß Nummer 8 Buchstabe a für ein neues Erzeugnis (Erzeugnis C) unter Bezugnahme auf ein Erzeugnis (Erzeugnis A), das seit mindestens den in Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii angeführten sechs oder zehn Jahren zugelassen ist, ohne Zustimmung Daten berücksichtigen darf, die für ein anderes Erzeugnis (Erzeugnis B) vorgelegt worden sind, das seit weniger als sechs oder zehn Jahren zugelassen ist.

39. Unterschiedlicher Ansicht sind die Beteiligten in Bezug darauf, ob, wie der Court of Appeal im Vorlagebeschluss ausführt, eine zuständige Behörde auch zu beurteilen hat, ob der Antragsteller ausreichende Belege vorgelegt hat, um darzutun, dass das Erzeugnis in Bezug auf die Anforderungen von Artikel 4 sicher und wirksam ist, und behahendenfalls, ob die zuständige Behörde in dieser Phase für das Erzeugnis B vorgelegte Daten berücksichtigen darf. Es lassen sich drei Ansichten unterscheiden.

40. Nach Ansicht der Regierung des Vereinigten Königreichs braucht eine zuständige Behörde bei der Entscheidung über die Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht zu berücksichtigen, ob die zur Stützung eines Antrags vorgelegten Nachweise ausreichen. Das folge daraus, dass von den bei einer zuständigen Behörde beschäftigten Sachverständigen für die Beurteilung nicht erwartet werden könne, für die Feststellung, dass ein Erzeugnis sicher und wirksam ist, alle verfügbaren Daten zu verwenden, diese Daten dann aber bei der Entscheidung darüber unberücksichtigt zu lassen, ob der Antragsteller selbst die Sicherheit und Wirksamkeit hinreichend dargetan habe.

41. Eine zuständige Behörde könne daher für die Zulassung des Erzeugnisses C auf für das Erzeugnis B vorgelegte Daten Bezug nehmen, was mit dem wesentlichen Ziel der Richtlinie, der Erhaltung der Gesundheit, ebenso in Einklang stehe wie mit dem Ziel, unnötige Versuche an Menschen und Tieren so wenig wie möglich vorzunehmen. Daher seien die erste und die zweite Frage zu bejahen.

42. Nach der Ansicht von Novartis hat die zuständige Behörde zu prüfen, ob die vom Antragsteller vorgelegten Nachweise ausreichen, und darf dabei nicht auf für das Erzeugnis B vorgelegte Daten Bezug nehmen; hilfsweise könne sie dies nur dann tun, wenn die Erzeugnisse A und B einander im Wesentlichen gleichen.

43. Eine derartige Bezugnahme sei niemals erlaubt, da sie gegen den Wortlaut von Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii verstoße, wonach nur Daten für ein Referenzerzeugnis verwendet werden dürften, das seit mindestens sechs oder zehn Jahren zugelassen sei. Sie sei mit einer ausgewogenen Berücksichtigung der der Richtlinie zugrunde liegenden Ziele, insbesondere des Zieles unvereinbar, dass Innovationsunternehmen nicht benachteiligt werden dürften. Novartis schlägt daher vor, die erste Frage zu verneinen, mit der Folge, dass sich die zweite Frage nicht stelle.

44. Hilfsweise führt Novartis aus, dass die Bezugnahme nur dann erlaubt sei, wenn die Erzeugnisse A und B die Anforderungen der wesentlichen Gleichheit untereinander vollständig erfüllten. Sie stützt sich für ihr Hilfsvorbringen auf Randnummer 55 des Urteils Generics, wo der Gerichtshof festgestellt habe, dass sich die Zulassung eines Generikums auf Zusätze oder Änderungen der Zulassung seines Referenzerzeugnisses in Bezug auf Dosierungsform, Dosis und Dosierungsplan erstrecken könne, die innerhalb des Zeitraums von sechs oder zehn Jahren erteilt worden sei, wenn davon ausgegangen werde, dass „das vorliegende Gericht die Begriffe Dosierungsform, Dosis oder Dosierungsplan in einer Bedeutung verwendet, die nicht ausschließt, dass sich die Arzneispezialitäten ... im Wesentlichen gleichen“.

45. Das Hilfsvorbringen von Novartis würde zu einer Bejahung der ersten Frage, jedoch zu einer Verneinung der zweiten führen, da ein Unterschied in der Bioverfügbarkeit zwischen den Erzeugnissen A und B im Licht der von Novartis vorgeschlagenen Antwort auf die vierte Frage zwangsläufig zu der Feststellung führen würde, dass diese beiden Erzeugnisse einander nicht wesentlich gleichen.

46. Nach der dritten Ansicht ist die zuständige Behörde wie nach der zweiten verpflichtet, zu prüfen, ob die Angaben und Unterlagen, die zur Stützung des Antrags vorgelegt wurden, ausreichen. Im Gegensatz zur zweiten Ansicht erlaubt sie jedoch der zuständigen Behörde, bei dieser Beurteilung Daten für das Erzeugnis B zu berücksichtigen, auch wenn dieses Erzeug-

nis die Anforderungen der wesentlichen Gleichheit mit dem Erzeugnis A nicht vollständig erfüllt, sofern die fehlende Gleichheit die Darreichungsform, die therapeutische Indikation oder die Dosierung, mit anderen Worten die Arten von Unterschieden betrifft, die nach der Vorbehaltsklausel zulässig sind, wenn geeignete Überbrückungsdaten vorgelegt werden. Unter diesen Umständen, so wird ausgeführt, sollten die Erzeugnisse A und B immer noch als das wesentlich gleiche Referenzerzeugnis für die Zwecke eines Antrags nach den abgekürzten Verfahren betrachtet werden.

47. Die dritte Ansicht wird von Sangstat, der dänischen, der französischen und der niederländischen Regierung sowie der Kommission vertreten. Allerdings formulieren diese Beteiligten diese Ansicht etwas unterschiedlich.

48. Die dänische Regierung führt aus, dass sich das Urteil Generics nicht nur auf alle Zusätze oder Änderungen der therapeutischen Indikation, Dosierungsformen und Dosierungspläne erstrecken sollte, die für ein dem Erzeugnis A im Wesentlichen gleiches Erzeugnis zulässig seien, sondern auch auf solche Zusätze und Änderungen des Erzeugnisses A, die zu einem abweichenden Erzeugnis B führten, dem es an der wesentlichen Gleichheit mit dem ursprünglichen Erzeugnis fehle.

49. Die französische Regierung, Sangstat und die Kommission bevorzugen stattdessen eine Formulierung, nach der die Bezugnahme zulässig ist, wenn das Erzeugnis B eine „Weiterentwicklung“ des Erzeugnisses A darstellt. Sie stützen sich hierfür auf die neueste Fassung der Mitteilung an die Antragsteller¹³ (in Band II A, Kapitel 1, Nr. 4.2.2), wo es heiße: „Das Erfordernis einer Zulassung seit mindestens 6/10 Jahren in der Gemeinschaft gilt nicht für Weiterentwicklungen, die nach der Ausschlussfrist von 6/10 Jahren für die ursprüngliche Arzneispezialität als Referenzerzeugnisse verwendet werden.“

50. Eine Weiterentwicklung wird in der Mitteilung für die Antragsteller (in Band II A, Kapitel 1, unter Nr. 5.2) als jede Änderung eines ursprünglichen Erzeugnisses definiert, die von Anhang II der Verordnungen Nr. 541/95¹⁴ und 542/95¹⁵ erfasst wird, sofern die Änderung nicht die Einführung eines neuen Wirkstoffes beinhaltet.

13 — Zum Zeitpunkt der Abfassung der Erklärungen war die neueste Fassung die Fassung von Mai 2001. Inzwischen wurde im November 2002 eine Nachfolgefassung eingeführt, der Text wurde jedoch nicht in einer für das vorliegende Verfahren erheblichen Weise geändert.

14 — Angeführt in Fußnote 10.

15 — Verordnung (EG) Nr. 542/95 der Kommission vom 10. März 1995 über die Prüfung von Änderungen einer Zulassung gemäß der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates (ABl. L 55, S. 1).

51. Die Unterschiede zwischen den beiden Formulierungen der dritten Ansicht bestehen mehr der Form als der Sache nach. Die in Anhang II der Verordnungen Nrn. 541/95 und 542/95 aufgeführten Arten von Änderungen, die nicht die Einführung eines neuen Wirkstoffes umfassen, sind Änderungen der therapeutischen Indikation, der Dosierung, der Darreichungsform und des Verabreichungsweges. Die Formulierung „Weiterentwicklung“ würde daher eine Bezugnahme unter den gleichen Umständen wie die von der dänischen Regierung angegebenen erlauben.

52. Ebenso erfordern es meines Erachtens beide Formulierungen, dass es keine Voraussetzung für die Bezugnahme auf die Daten für das Erzeugnis B ist, dass die Erzeugnisse A und B wesentlich gleich sind. Dies deshalb, weil die Arten von Änderungen, durch die sich das Erzeugnis B vom Erzeugnis A unterscheiden kann, ohne dass die Bezugnahme auf die Daten für das Erzeugnis B ausgeschlossen wird, mit Ausnahme von Änderungen in Bezug auf die therapeutische Indikation die Grenzen der wesentlichen Gleichheit, wie sie in der Rechtssache Generics gezogen worden sind, überschreiten würde, da Änderungen der Dosierung zu Änderungen der mengenmäßigen Zusammensetzung eines Arzneimittels führen würden und Änderungen der Dosierungsform die Darreichungsform berühren können und da beide Arten von Änderungen Folgen für die Bioäquivalenz haben können. Die dänische Regierung hat dies in ihren schriftlichen Erklärungen eingeräumt, während die Kommission und Sangstat dies in ihren mündlichen Ausführungen vor dem Gerichtshof anerkannt haben.

53. Meines Erachtens ist die dritte Ansicht die richtige.

54. Meines Erachtens führen der Court of Appeal und die Beteiligten des vorliegenden Verfahrens zu Recht aus, dass eine zuständige Behörde alle verfügbaren Daten unabhängig von ihrer Quelle bei der Prüfung berücksichtigen können muss, ob ein Erzeugnis sicher und wirksam ist. Eine zuständige Behörde muss offenkundig berechtigt sein, einen Antrag aufgrund von Daten abzulehnen, die belegen, dass ein Erzeugnis unsicher oder unwirksam ist, auch wenn diese Daten für ein anderes Erzeugnis vorgelegt worden sind und weiterhin Schutz gemäß Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii genießen.

55. Meines Erachtens ist jedoch die erste Ansicht unhaltbar, nach der eine zuständige Behörde, weil sie bei der Prüfung von Sicherheit und Wirksamkeit auf alle Daten Bezug nehmen kann, keine getrennte und unabhängige Beurteilung eines Antrags zum Zweck der Prüfung mehr vornehmen muss, ob die zur Stützung dieses Antrags vorgelegten Unterlagen und Angaben ausreichen. Diese Ansicht würde jeden Datenschutz aus dem Zulassungsverfahren entfernen und daher gegen Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii verstoßen.

56. Sie ist auch mit dem Wortlaut von Artikel 5 unvereinbar, wonach die zustän-

dige Behörde die Eignung der zur Stützung des Antrags vorgelegten Angaben und Unterlagen anhand von Artikel 4 zu prüfen hat. Meines Erachtens gibt es keinen praktischen Grund dafür, dass eine zuständige Behörde diese Aufgabe nicht sollte erfüllen können, nachdem sie sich zunächst von der Sicherheit und Wirksamkeit eines Erzeugnisses überzeugt hat.

57. Ich finde die zweite Ansicht ebenfalls nicht überzeugend. Nach ihrem Hauptvorbringen möchte Novartis die Möglichkeit einer Bezugnahme auf für das Erzeugnis B vorgelegte Daten auch dann ablehnen, wenn die Erzeugnisse A und B einander wesentlich gleichen. Diese Ansicht erscheint mir mit dem Ergebnis des Gerichtshofes im Urteil Generics schlicht unvereinbar, das auf die Annahme gestützt ist, dass die wesentliche Gleichheit des ursprünglichen Referenzerzeugnisses und seiner späteren Änderungen dazu führen, dass diese für die Zwecke des Artikels 8 Buchstabe a Ziffer iii das gleiche Erzeugnis sind. Nach dem Urteil Generics wäre daher eine Bezugnahme auf die Daten für das Erzeugnis B zweifellos möglich, wenn das Erzeugnis B dem Erzeugnis A wesentlich gleicht. Die Anwendung der Entscheidung Generics immer dann auszuschließen, wenn eine später zugelassene Änderung eines Referenzerzeugnisses eine neue Bezeichnung erhalten hat, würde die Form über die Sache stellen und es den Antragstellern einfach machen, unter Umgehung der Entscheidung Generics zusätzlichen Datenschutz zu erlangen.

58. Das Hilfsvorbringen von Novartis, wonach eine Bezugnahme auf die Daten für das Erzeugnis B nur dann möglich sein soll, wenn die Erzeugnisse A und B im Wesentlichen gleich seien, steht im Einklang mit dem Urteil Generics, erscheint mir jedoch aus den folgenden Gründen nicht zufrieden stellend.

59. Erstens sehe ich keinen Zusammenhang zwischen der Frage, ob eine Änderung eines Referenzerzeugnisses zu einer neuen Variante führt, die sich innerhalb der Grenzen der wesentlichen Gleichheit hält, und den Kosten oder den Schwierigkeiten bei der Entwicklung der Änderung und der Prüfung der Variante. Zugang zu Daten nur dann zu gewähren, wenn die Grenzen der wesentlichen Gleichheit nicht überschritten werden, würde daher eine willkürliche Unterscheidung in die Zulassungsregelung einführen.

60. Ferner würde eine Anwendung des Urteils Generics nur auf Fälle, in denen zwischen dem Original und der Variante des Erzeugnisses wesentliche Gleichheit besteht, diese angesichts des Einflusses einer Änderung der Dosierung auf die mengenmäßige Zusammensetzung einer Änderung, der Dosierungsform auf die Darreichungsform und beider Änderungen auf die Bioäquivalenz weitgehend auf neue therapeutische Indikationen beschränken.

61. Die dritte Ansicht erscheint mir daher als am besten mit der Regelung der Richtlinie in der Auslegung des Urteils *Generics* vereinbar. Sie entspricht der Abwägung der widerstreitenden Ziele des Datenschutzes und der Vermeidung unnötiger Versuche an Menschen und Tieren am besten, indem sie zusätzlichen Datenschutz den erheblichsten Änderungen eines Originalerzeugnisses, nämlich der Einführung eines neuen Wirkstoffes, vorbehält. Diese Ansicht entspricht auch meinen heute vorgetragenen Schlussanträgen in der Rechtssache *AstraZeneca*¹⁶.

Dritte Frage

62. Die dritte Vorlagefrage besteht aus zwei Teilen. Mit der Frage 3 a wird Auskunft darüber begehrt, ob die Vorbehaltsklausel nur für Anträge nach Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii oder auch für Anträge nach Nummer 8 Buchstabe a Ziffer i gilt. Die Frage 3 b geht dahin, ob wesentliche Gleichheit eine Voraussetzung für die Anwendung der Vorbehaltsklausel ist.

63. Es ist nicht klar, ob die Frage 3 a ein Problem von praktischer Bedeutung aufwirft. Ein Antragsteller, der über die Zustimmung zur Verwendung von Daten für ein wesentlich gleiches Erzeugnis verfügt, könnte diese Daten als Teil eines neuen Antrags nach dem vollständigen Verfahren auch dann vorlegen und sich auf ihren Beweiswert stützen, wenn keine Möglichkeit besteht, einen hybriden abgekürzten Antrag mit Zustimmung gemäß Nummer 8 Buchstabe a Ziffer i zu stellen.

64. Wie auch immer, ich stimme mit Frankreich, dem Vereinigten Königreich, Sangstat und Novartis darin überein, dass eine Berufung auf die Vorbehaltsklausel in Verbindung mit entweder Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii und Ziffer i möglich ist. In erster Linie findet sie sich in einem anderen Unterabsatz als Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii. Ferner ist auch kein grundsätzliches Argument dafür vorgebracht worden, weshalb diese Klausel nicht in Verbindung mit beiden Bestimmungen Anwendung finden sollte.

65. Zur Frage 3 b machen die Kommission, die dänische Regierung und die Regierung des Vereinigten Königreichs, Novartis und Sangstat (nach Änderung ihres Standpunkts in ihren mündlichen Erklärungen) geltend, dass die Anforderungen an die wesentliche Gleichheit im Fall des hybriden abgekürzten Verfahrens gemäß der Vorbehaltsklausel gelockert seien. Nur die französische Regierung vertritt eindeutig die Auffassung, dass wesentliche Gleichheit auch nach der Vorbehaltsklausel gefordert sei.

16 — Rechtssache C-223/01; insbesondere Nr. 66.

66. Meines Erachtens ist wesentliche Gleichheit in jeder Hinsicht für einen Antrag, nach der Vorbehaltsklausel vorzugehen, nicht erforderlich.

67. Mit der Vorbehaltsklausel wird bezweckt, es einem Antragsteller, dessen Erzeugnis einem bestehenden Erzeugnis, von dem es in einem oder mehreren der in der Vorbehaltsklausel geregelten Punkte abweicht, im Übrigen zu ermöglichen, zusätzliche oder Überbrückungsdaten nur im Hinblick auf diese Unterschiede vorzulegen. Die Lockerung des Kriteriums der wesentlichen Gleichheit in Bezug auf die in der Vorbehaltsklausel angegebenen Unterschiede ist gerade deshalb möglich, weil die Vorbehaltsklausel für diese Fälle die Vorlage zusätzlicher Überbrückungsdaten verlangt und damit sicherstellt, dass die Sicherheit und Wirksamkeit des neuen Erzeugnisses gleichwohl beurteilt werden kann.

68. Die hier vorgeschlagene Auslegung der Vorbehaltsklausel entspricht derjenigen der Mitteilung an die Antragsteller in der Fassung von 1993¹⁷. Spätere Fassungen stützen diese Auslegung zwar nicht ausdrücklich, stehen ihr aber auch nicht entgegen.

69. Jede andere Auslegung der Vorbehaltsklausel würde zwei der drei Arten von

Unterschieden, die dort angesprochen werden, wegen der Definition der wesentlichen Gleichheit durch den Gerichtshof im Urteil Generics weitgehend unanwendbar machen. Eine Änderung der Dosierung einer Arzneispezialität wird die wesentliche Gleichheit ausschließen, da sie eine Änderung der mengenmäßigen Zusammensetzung des Erzeugnisses darstellen wird. Ebenso wird eine Änderung des Verabreichungswegs in vielen Fällen einer Änderung der Darreichungsform gleichkommen.

Die vierte und die fünfte Frage — die wesentliche Gleichheit

70. Die vierte und die fünfte Frage betreffen die Bedeutung der wesentlichen Gleichheit in Nummer 8. Die vierte Frage geht dahin, ob Bioäquivalenz für die Feststellung, dass zwei Produkte einander wesentlich gleichen, stets erforderlich ist. Mit der fünften Frage wird Auskunft darüber begehrt, was mit der Darreichungsform gemeint ist, konkret, ob Erzeugnisse die gleiche Darreichungsform haben, wenn sie dem Patienten in Form einer Makroemulsion, einer Mikroemulsion oder einer Nanodispersion verabreicht werden.

71. Die Fragen zur wesentlichen Gleichheit bleiben für die Entscheidung des vorliegenden Verfahrens trotz der vorgeschlagenen Antworten auf die erste und die zweite

17 — Vgl. den in Nummer 13 wiedergegebenen Auszug.

Frage erheblich, da auch bei Annahme der Möglichkeit der Bezugnahme auf die für Neoral vorgelegten Daten die Gültigkeit der Genehmigung für das Inverkehrbringen von SangCya davon abhängen wird, ob nachgewiesen wird, dass SangCya, Neoral oder Sandimmun wesentlich gleich oder dass gemäß der Vorbehaltsklausel geeignete Überbrückungsdaten vorgelegt worden sind.

quantitativen Zusammensetzung als Kriterien an, die die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats bei der Entscheidung, ob zwei Erzeugnisse wesentlich gleich sind, nicht außer Acht lassen darf. Novartis, die dänische und die portugiesische Regierung sowie die Kommission vertreten demgemäß die Ansicht, dass die Bioäquivalenz eine Voraussetzung der wesentlichen Gleichheit sei.

72. Wie aus der Rechtsprechung des Gerichtshofes deutlich wird, muss Ausgangspunkt der Auslegung des Begriffs der wesentlichen Gleichheit wie der anderen in Nummer 8 Buchstabe a niedergelegten Anforderungen sein, dass die Sicherheit und die Wirksamkeit im Zusammenhang mit Anträgen gemäß Nummer 8 a Ziffern i und iii stets durch die Festlegung von Erfordernissen sichergestellt werden müssen¹⁸, die so genau und detailliert sind, dass sie ein harmonisiertes Schutzniveau gewährleisten.

73. Zu diesem Zweck hat der Gerichtshof im Urteil Generics die Definition der wesentlichen Gleichheit dem Protokoll der Tagung des Rates im Dezember 1986 entnommen, in der die Richtlinie 87/21 erlassen wurde. Wie im Tenor des Urteils ausgeführt, führt diese Definition die Bioäquivalenz zusammen mit der Darreichungsform sowie der qualitativen und

74. Wie das Vereinigte Königreich und Sangstat ausführen, lautet die Formulierung im Protokoll des Rates, die in Randnummer 25 des Urteils Generics wiedergegeben ist, dahin, dass „die Kriterien für die Abgrenzung des Begriffes der im Wesentlichen gleichen Arzneispezialitäten gleiche qualitative und quantitative Zusammensetzung an Wirkstoffen, die gleiche Darreichungsform und gegebenenfalls die durch entsprechende Untersuchungen über die Bioverfügbarkeit nachgewiesene Bioäquivalenz der beiden Arzneimittel sind“¹⁹. Gestützt auf den hervorgehobenen Satzteil machen das Vereinigte Königreich und Sangstat geltend, dass Bioäquivalenz nicht ausnahmslos ein Erfordernis der wesentlichen Gleichheit sei. Ich folge ihrer Auslegung dieses Satzteiles nicht. Meines Erachtens soll nur darauf hingewiesen werden, dass Untersuchungen über die Bioverfügbarkeit nicht immer für den Nachweis der Bioäquivalenz erforderlich sind, wenn die Bioäquivalenz sowieso feststeht.

18 — Siehe Generics, angeführt in Fußnote 4, Randnr. 22. Siehe auch Rechtssache C-440/93, R/Licensing Authority of the Department of Health, ex parte Scotia Pharmaceuticals, Slg. 1995, I-2851, Randnr. 17.

19 — Hervorhebung nur hier.

75. Die Regierung des Vereinigten Königreichs und Sangstat machen weiter geltend, dass die Bioäquivalenz nicht immer für die Entscheidung erheblich ist, ob zwei Erzeugnisse in gleicher Weise sicher und wirksam sind, und daher keine unabdingbare Voraussetzung der wesentlichen Gleichheit darstellen sollen. So soll es sich bei Cyclosporin-Erzeugnissen verhalten, da die Ärzte regelmäßig den Cyclosporin-Blutspiegel des Patienten zu untersuchen und die Dosierung entsprechend anzupassen haben. Ich bin jedoch nicht davon überzeugt, dass es nicht — zumindest dann, wenn für einen Patienten die Anfangsdosis eines neuen Erzeugnisses festgesetzt wird, das einem bestehenden Erzeugnis wesentlich gleichen soll — notwendig sein soll, auf die Bioäquivalenz der beiden Erzeugnisse vertrauen zu dürfen.

76. Das Vereinigte Königreich trägt ferner vor, dass das Kriterium der Bioäquivalenz bei bestimmten Erzeugnisarten unanwendbar sei, da diese ihre therapeutische Wirksamkeit der örtlichen Anwendung und nicht der Übertragung über den Körperkreislauf verdanken. Ich finde auch dieses Vorbringen nicht überzeugend. Aus den Hinweisen der Gemeinschaft in Bezug auf die Erforschung der Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz geht hervor, dass zwar der übliche Ansatz für die Bestimmung der Bioverfügbarkeit im Kreislauf in solchen Fällen nicht verwendet werden kann, doch kann die örtliche Verfügbarkeit stets durch Messungen beurteilt werden, die das Vorhandensein des Wirkstoffes am Wirkungsort quantitativ erfassen und die durch Methoden erzielt wurden, die speziell für die besondere Verbindung zwischen dem Wirkstoff und dem Ort der Anwendung erzielt wurden²⁰.

77. Daher ist die Bioäquivalenz meines Erachtens eine notwendige Voraussetzung der wesentlichen Gleichheit.

78. Die eigene Bedeutung der Darreichungsform hat Generalanwalt Ruiz-Jarabo Colomer in der Rechtssache Generics meines Erachtens zu Recht als die Verbindung der Form, in der eine Arzneispezialität von einem Hersteller aufgemacht wird (die Aufmachungsform) und der Form, in der sie eingenommen wird (Einnahmeform) definiert²¹. Er hat diese Definition dem Europäischen Arzneibuch entnommen, das der Europarat 1964 zum Zweck der Aufstellung gemeinsamer Anforderungen an die Zusammensetzung und Zubereitung von bei der Herstellung von Arzneispezialitäten verwendeten Stoffen zusammengestellt hat. Die Antragsteller sind durch den Anhang der Richtlinie 75/318/EWG unter einer Reihe von Gesichtspunkten verpflichtet, die Angaben und Unterlagen zur Vorlage gemäß Artikel 4 der Richtlinie in Übereinstimmung mit den Anforderungen des Europäischen Arzneibuches vorzubereiten.

79. Die im Europäischen Arzneibuch gegebene Definition gibt jedoch nicht an, wie eingehend die Aufmachung und die Anwendungsform beschrieben werden müssen. Daher löst es nicht bereits den Streit zwischen den Beteiligten des vorliegenden Verfahrens darüber, ob den in Rede stehenden Erzeugnissen allen die Bezeichnung der oral einzunehmenden Lösung zu geben ist, oder ob sie stattdessen als Makroemulsion,

20 — Vgl. Hinweise für die Erforschung der Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz, Nr. 1, in Band III C der Leitlinien der Gemeinschaft.

21 — Nr. 37 der Schlussanträge.

Mikroemulsion und Nanodispersion für die orale Einnahme einzustufen sind.

80. Wie in der Mitteilung an die Antragsteller ausgeführt wird, lassen sich weitere Hinweise für die vom Gemeinschaftsrecht geforderte angemessene Detailliertheit der Liste der Standardbegriffe des Europäischen Arzneibuches entnehmen²². Aus den Akten ergibt sich, dass die Liste bei oral einzunehmenden Flüssigkeiten nicht danach unterscheidet, ob sie bei Verdünnung zu einer Makroemulsion, zu einer Mikroemulsion oder zu einer Nanodispersion werden. Auf dieser Grundlage würde es über die Anforderungen des Gemeinschaftsrechts hinausgehen, auf einer derartigen Detailliertheit zu bestehen. Von den Beteiligten, die auf das Problem eingehen, ist nur Novartis anderer Ansicht.

81. Dieses Ergebnis dürfte dem Zweck der Gewährleistung von Sicherheit und Wirksamkeit entsprechen, der dem Begriff der wesentlichen Gleichheit zugrunde liegt. So führt die Kommission aus, dass die Pharmakokinetik (der zeitliche Ablauf der Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung der Arzneispezialität) oral eingenommener flüssiger Darreichungsformen allgemein so ähnlich sei, dass sie als einheitliche Darreichungsform zu betrachten seien.

82. Novartis widerspricht der Kommission und macht geltend, dass Unterschiede

zwischen Erzeugnissen, die auf deren jeweiligem Dispersions- oder Emulsionsverhalten beruhen, ihre jeweilige Bioverfügbarkeit berühren und sich daher auf ihre Sicherheit und Wirksamkeit auswirken könnten. Ich bin jedoch von der Erheblichkeit des Vorbringens von Novartis nicht überzeugt. Da die Bioäquivalenz in jedem Fall ein unabhängiges Erfordernis der wesentlichen Gleichheit ist, scheint mir, dass die Auslegung des Begriffs Darreichungsform nicht durch das Streben nach Bioäquivalenz beeinflusst werden muss.

83. Daher stellt meines Erachtens die Darreichungsform eines Erzeugnisses die Kombination der Aufmachungs- und der Einnahmeform dieses Erzeugnisses dar. Oral in Form einer Lösung einzunehmende Erzeugnisse haben daher die gleiche Darreichungsform, unabhängig davon, ob sie bei Verdünnung zu einer Makroemulsion, zu einer Mikroemulsion oder zu einer Nanodispersion werden.

Sechste Frage — Nichtdiskriminierung

84. Mit seiner sechsten Frage möchte der Court of Appeal wissen, ob ein Verstoß gegen das allgemeine Diskriminierungsverbot vorliegt, wenn eine zuständige Behörde bei der Behandlung zweier hybrider Anträge, in denen das Erzeugnis A als Referenzerzeugnis für die beiden Erzeugnisse B und C herangezogen wird, von denen

22 — In Band II A, Kapitel 1, Nr. 4.2.

keines dem Erzeugnis A bioäquivalent ist, für das Erzeugnis B als Voraussetzung für die Zulassung vollständige klinische Daten über die Bioverfügbarkeit verlangt, nach Berücksichtigung der für das Erzeugnis B zu den Akten gereichten Daten für das Erzeugnis C jedoch nicht die gleichen Daten verlangt.

85. Meines Erachtens wirft die sechste Frage kein eigenes Problem auf, das nicht mit den bisher bei den fünf anderen Fragen erörterten in Zusammenhang stünde. Wäre die zuständige Behörde nach Gemeinschaftsrecht ansonsten berechtigt, sich bei der Behandlung des Antrags für das Erzeugnis C auf die für das Erzeugnis B vorgelegten Daten zu stützen, so befände

sich der Antragsteller, der die Zulassung des Erzeugnisses C begehrt, nicht in der gleichen Lage wie der Antragsteller auf Zulassung des Erzeugnisses B; das Diskriminierungsverbot fände keine Anwendung. Wenn jedoch die zuständige Behörde ansonsten nach Gemeinschaftsrecht nicht berechtigt wäre, sich auf die für das Erzeugnis B vorgelegten Daten zu stützen, so könnte der Inhaber der Zulassung für das Erzeugnis B eine Zulassung des Erzeugnisses C auf dieser Grundlage anfechten, ohne dass die Berufung auf das Diskriminierungsverbot erforderlich wäre. Daher bedarf es meines Erachtens keiner Antwort auf die sechste Frage, um das vorliegende Gericht in die Lage zu versetzen, die Rechtssache zu entscheiden.

Entscheidungsvorschlag

86. Ich bin daher der Ansicht, dass die vom Court of Appeal (England and Wales) (Civil Division) zur Vorabentscheidung vorgelegten Fragen wie folgt beantwortet werden sollten:

1. Bei ihrer Entscheidung, ob gemäß Artikel 4 der Richtlinie 65/65 für ein neues Erzeugnis eine Verkehrsgenehmigung zu erteilen ist, kann eine zuständige

Behörde für die Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit dieses Erzeugnisses alle verfügbaren Daten heranziehen.

Bezieht sich der Antrag auf ein neues Erzeugnis C und wird er gemäß Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii unter Bezugnahme auf ein Erzeugnis A gestellt, das seit mehr als sechs/zehn Jahren zugelassen ist, so ist eine zuständige Behörde bei der Prüfung, ob die zur Stützung des Antrags vorgelegten Unterlagen und Angaben Artikel 4 entsprechen, berechtigt, sich ohne Zustimmung der für das Inverkehrbringen des Erzeugnisses B zuständigen Person auf die für das Erzeugnis B, das innerhalb der letzten sechs/zehn Jahre zugelassen worden ist, vorgelegten Angaben zu beziehen, sofern die Erzeugnisse A und B einander wesentlich gleichen oder nur in Bezug auf ihre Darreichungsform, Dosierung oder therapeutische Indikation voneinander abweichen.

2. Die Vorbehaltsklausel in Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a letzter Unterabsatz der Richtlinie 65/65 gilt für Anträge nach Nummer 8 Buchstabe a Ziffern i und iii dieses Absatzes. Ein Antrag nach der Vorbehaltsklausel darf für ein neues Erzeugnis C unter Berufung auf ein Erzeugnis A, von dem es in einem oder mehreren der in der Vorbehaltsklausel geregelten Punkte abweicht, nur dann gestellt werden, wenn das Erzeugnis C dem Erzeugnis A im Übrigen wesentlich gleicht.
3. Zwei Erzeugnisse gleichen einander nur dann wesentlich im Sinne von Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a der Richtlinie 65/65, wenn sie bioäquivalent sind.
4. Die Darreichungsform ist die Kombination der Form, in der eine Arzneispezialität vom Hersteller aufgemacht wird, und der Form, in der sie eingenommen wird, einschließlich ihres Aggregatzustandes. Erzeugnisse, die dem Patienten oral in Form einer Lösung verabreicht werden, die bei Verdünnung zu einer Makroemulsion, zu einer Mikroemulsion oder zu einer Nanodispersion wird, haben die gleiche Darreichungsform.