

SKLEPNI PREDLOGI GENERALNEGA PRAVOBRANILCA

F. G. JACOBSA,

predstavljeni 8. julija 2004¹

1. Ta predlog High Court of England and Wales (Queen's Bench Division) zadeva vlogo za nacionalno dovoljenje za promet z zdravilom na podlagi Direktive 2001/83 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2006 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini (v nadaljevanju: Direktiva²) pred njeno nedavno spremembo³.

veljal v času nastanka dejstev, bi se vlagatelj lahko poslužil takega sklicevanja, če bi bilo njegovo zdravilo bistveno podobno drugemu zdravilu in če bi bilo za drugo zdravilo že izdano dovoljenje za zahtevano obdobje (v konkretnem primeru je to 10 let). Po drugem od teh postopkov bi se vlagatelj lahko delno skliceval na podatke, predložene v zvezi z drugim zdravilom, vendar bi prav tako lahko predložil dodatne „premostitvene“ podatke zaradi nekaterih določenih tipov razlik med obema, sicer podobnima zdraviloma.

2. Načeloma Direktiva zahteva, da mora vlagatelj predložiti celoten sklop podatkov, s čimer izkaže varnost in učinkovitost svojega zdravila. Vendar Direktiva kot odstopanje od tega polnega postopka določa tudi različne skrajšane postopke, v katerih je vlagatelj oproščen obveznosti predložitve določenih podatkov in se namesto tega lahko sklicuje na podatke, predložene v zvezi z zdravilom, za katero je že bilo izdano dovoljenje. Po enem od teh postopkov, glede na to, da je

3. Ta primer zadeva tekočino fluoksetin, ki je generično ime za antidepresiv, ki je aktivna sestavina zdravil, ki se tržijo pod imenom Prozac. Dovoljenje za promet za kapsule Prozac je bilo prvič pridobljeno leta 1988, dovoljenje za tekočino Prozac (ki je bilo odobreno na podlagi premostitvenih podatkov) pa leta 1992. Leta 1999, manj kot deset let po izdaji dovoljenja za tekočino Prozac, je proizvajalec generikov vložil vlogo za dovoljenje za promet z generično tekočino fluoksetin, pri čemer se je skliceval na

1 — Jezik izvornika: angleščina.

2 — UL 2001, L 311, str. 67.

3 — Direktiva 2004/27/ES z dne 31. marca 2004 (UL 2004, L 136, str. 34).

podatke, ki so bili predloženi za prej pridobljeno dovoljenje. Vloga je bila zavrnjena, ker je bilo dovoljenje za tekočino Prozac izdano za manj kot deset let in ker tekočina fluoksetin ni bistveno podobna kapsulam Prozac.

pritrilni odgovor na vprašanje, ki je bilo postavljeno v tem postopku.

Pravni okvir

4. V okviru zahtevka za sodni preizkus zavrnitve tega dovoljenja predložitveno sodišče postavlja vprašanje, ali se po zadevnih določbah vlagatelj za dovoljenje za promet za novo zdravilo (v nadaljevanju: novo zdravilo ali zdravilo C) lahko opre na podatke, predložene za bistveno podobno zdravilo (v nadaljevanju: varianta ali zdravilo B), ki je imelo v Skupnosti dovoljenje manj časa kot za zahtevano obdobje, vendar pa je različica zdravila (v nadaljevanju: inovativno zdravilo ali zdravilo A), ki je imelo dovoljenje vsaj za to obdobje, čeprav imata zdravili A in B drugačno farmacevtsko obliko ali drugače med njima ni bistvenih podobnosti.

Skupnostna ureditev

6. Direktiva v enem besedilu združuje več direktiv, ki obravnavajo zdravila, in kodificira spremembe teh direktiv. Poglavlje 1 Naslova III Direktive je sestavljeno iz členov od 6 do 12 in obravnava dovoljenje za promet z zdravili.⁶ Od nastanka dejstev je bila Direktiva večkrat spremenjena. Za vprašanje, ki je bilo postavljeno v tem postopku, so pomembne spremembe, sprejete z Direktivo 2004/27/ES, ki so navedene spodaj.⁷

5. Sodišče je večkrat razlagalo Direktivo in postavljeno vprašanje bo obravnavano glede na njegovi sodbi *Generics*⁴ in *Novartis*⁵. Od časa nastanka dejstev je bila Direktiva spremenjena tako, da za prihodnje daje jasen

7. Člen 6(1) določa, da se lahko zdravilo daje v promet v državi članici samo, če so pristojni organi te države članice izdali dovoljenje za promet.

4 — Sodba z dne 3. decembra 1998 v zadevi *Generics (UK)* in drugi (Recueil, str. I-7967).

5 — Sodba z dne 29. aprila 2004 v zadevi *Novartis* (Recueil, str. I-4403).

6 — To poglavje nadomešča Direktiva Sveta 65/65/EGS z dne 26. januarja 1965 o približevanju določb zakonov in drugih predpisov v zvezi z lastniškimi zdravili (UL 1965–1966, str. 24) ter njene amandmaje. Določbe Direktive, ki so pomembne za ta postopek, so v bistvu identične kot tiste, ki so bile vsebovane prej, z vsemi spremembami.

7 — V odstavkih od 38 do 42.

8. Člena 8 in 10 določata nekaj mogočih postopkov za pridobitev nacionalnega dovoljenja za promet. Člen 8(3) opredeljuje podatke in dokumente, ki jih je treba predložiti k vlogi po postopku, ki bi ga lahko opredelili kot popoln postopek. Določa, da morajo biti te informacije predložene v skladu s Prilogo I Direktive. V skladu s členom 8(3)(i)⁸, mora vlagatelj običajno predložiti rezultate:

„— fizikalno-kemijskih, bioloških ali mikrobioloških preskusov;

— farmakoloških in toksikoloških preskusov;

— kliničnih preskušanj.“

9. Člen 10 določa različne postopke, ki se lahko uporabijo namesto popolnega postopka, pri čemer je v nekaterih določenih primerih vlagatelj lahko oproščen obveznosti priskrbeti nekatere ali vse rezultate farmakoloških in toksikoloških preizkusov in kliničnih preskušanj, ki so običajno potrebni na podlagi člena 8(3)(i), ter se namesto tega

lahko sklicuje na podatke, predložene v zvezi z drugim „referenčnim“ zdravilom, za katero je že bilo pridobljeno dovoljenje. Obveznost priskrbeti vse podatke fizikalno-kemične narave zdravila se ne spremeni.

10. Ob nastanku dejstev je člen 10(1)(a) omogočal tako imenovani „skrajšani postopek,“ po katerem je bil vlagatelj oproščen predložitve zadevnih tipov podatkov, če je lahko izkazal:

„(i) ali da je zdravilo bistveno podobno zdravilu, za katerega je že izdano dovoljenje za promet v zadevni državi članici, ter da je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom za inovativno zdravilo privolil v navedbo sklica na toksikološko, farmakološko in/ali klinično dokumentacijo, ki jo vsebuje dosje inovativnega zdravila, ki je bil uporabljen pri preučitvi zadevne vloge;

8 — Prej člen 4(8).

[...]

(ii) ali da je zdravilo bistveno podobno zdravilu, za katerega je v Skupnosti izdano dovoljenje za promet v skladu z veljavnimi predpisi Skupnosti najmanj šest let in je že v prometu v državi članici, v kateri je predložena vloga [...] Država članica lahko podaljša to obdobje na 10 let z enotnim sklepom, ki zajema vsa zdravila, ki so v prometu na njenem ozemlju, kadar ocenjuje, da je to v interesu javnega zdravja [...]"

11. Ob nastanku dejstev je obstajal še postopek, splošno imenovan „hibridni skrajšani“ postopek, določen v zadnjem odstavku člena 10(1)(a), ki je v določbi splošno znan kot *proviso*:

„[K]adar je zdravilo namenjeno za drugačno terapevtsko uporabo, ki se razlikuje od uporabe zdravil, ki so že v prometu, ali bo način jemanja drugačen ali v drugačnih odmerkih, je treba predložiti rezultate ustreznih toksikoloških in farmakoloških preskusov in/ali ustreznih kliničnih preskušanj.“

12. Na podlagi *proviso*, je moral vlagatelj priskrbeti samo rezultate tistih farmakoloških ali toksikoloških preskusov in kliničnih preskušanj, ki so bili primerni, glede na razliko v terapevtski uporabi, načinu jemanja

ali odmerkih od drugih zdravil, že v prometu. V preostalem se je vlagatelj skliceval na podatke v zvezi z referenčnim zdravilom, ki ga je moral določiti po členu 10(1)(a)(i) ali (iii). Dodatni podatki, ki jih je vlagatelj moral priskrbeti na podlagi *proviso*, so splošno znani kot „premostitveni podatki“.

13. Cilji, ki so podlaga različnih postopkov za pridobivanje dovoljenja za promet, so očitni iz uvodnih izjav Direktive. Druga uvodna izjava jasno določa, da je osnovni cilj vseh predpisov, ki urejajo izdelavo, promet in uporabo zdravil, varovanje javnega zdravja. Kakor je razvidno iz devete in desete uvodne izjave, so postopki, opredeljeni v členu 10(1)(a), prav tako usmerjeni k zagotavljanju, da inovativna podjetja niso postavljena v slabši položaj in k izogibanju ponavljanja preskusov na ljudeh in živalih, brez utemeljenega razloga.

Obvestilo vlagateljem

14. Kot je navedeno zgoraj, člen 8(3) Direktive zahteva, da morajo biti podatki in dokumenti, priloženi vlogi za dovoljenje za promet, „predloženi v skladu s Prilogo I“.

15. Odstavek 1 uvoda te priloge določa, da morajo biti podatki in dokumenti, ki spremljajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, pripravljene tako, da upoštevajo navodila, ki jih je objavila Komisija v dokumentu, ki je imel ob nastanku dejstev naslov „Pravila, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti, zvezek II: Obvestilo vlagateljem za pridobitev dovoljenj za promet z zdravili za ljudi v državah članicah Evropske skupnosti“.⁹ Zvezek II je splošno znan in v nadaljevanju imenovan: Obvestilo vlagateljem.¹⁰

dokončna stališča Komisije“. V dvomu se je torej treba sklicevati na ustrezno zakonodajo Skupnosti.

17. Zvezek 2A Obvestila vlagateljem zadeva postopke za dovoljenja za promet. Oddelek 4.2 Poglavlja 1 zadeva vloge za dovoljenja po skrajšanem postopku. Določa, da:

16. Kot je obrazloženo v predgovoru Obvestila vlagateljem, je to „pripravila Evropska komisija v posvetovanju s pristojnimi organi držav članic in Evropsko agencijo za vrednotenje zdravil“. To pomeni, da predstavlja „uskklajena stališča“ držav članic in agencije v zvezi s tem, kako je mogoče izpolniti „pravne zahteve direktiv in uredb [...]“ Hkrati je v predgovoru navedeno, da Obvestilo „ni pravno zavezujoče in ni nujno, da predstavlja

„The dossier of a new strength, new pharmaceutical form, new indication (called deliberately ‘line extensions’ see section 5.2) of an existing medicinal product from the same marketing authorisation holder based on a complete dossier is also considered as a complete dossier. An essentially similar product (informed consent or generic) can refer to the dossier of the line extension of the original medicinal product. Therefore, a line extension for a generic medicinal product can be applied for by reference to the line extension of the original medicinal product.“

9 – Ta naslov je bil rahlo spremenjen kot posledica sprememb Priloge I Direktive, sprejetih z Direktivo Komisije 2003/63/ES z dne 25. junija 2003 (Ul. 2003, l. 159, str. 46).

10 – Obvestilo vlagateljem se redno posodablja. Kot referenca se navaja različica iz maja 2001. Najnovejša različica je iz februarja 2004, vendar ne spreminja nobenega od odlomkov, pomembnih za ta postopek.

(Dosje nove jakosti, nove farmacevtske oblike, nove indikacije (namerno imenovani „razširitev asortimaja“, glej oddelek 5.2) obstoječega zdravila istega imetnika dovoljenja za promet, ki temelji na popolnem dosjeju, prav tako šteje za popolni dosje.

Bistveno podobno zdravilo (v primeru soglasja ali generičnega zdravila) se lahko sklicuje na dosje okrepitve izbora inovativnega zdravila. Zato se okrepitev linije za generično zdravilo lahko uporabi s sklicevanjem na okrepitev linije inovativnega zdravila.)

reference medicinal product might be of another strength or pharmaceutical form or be approved for other indications or have other excipients than the original medicinal product.

18. Oddelek 4.2 vsebuje tudi naslednje opredelitve pojmov:

A medicinal product used as comparison for bioequivalence study, where a bioequivalence study is applicable, is a version of the original medicinal product that is authorised within the Community. This medicinal product is normally the same as the reference medicinal product.

„Essential similarity: the product applied for under the abridged procedure must be essentially similar to the original/reference medicinal product. In this context the following definitions are applicable.

(Bistvena podobnost: zdravilo, za katerega je vložena vloga po skrajšanem postopku mora biti bistveno podobno inovativnemu/referenčnemu zdravilu. V tem kontekstu se uporabljajo naslednje opredelitve pojmov.

An *original medicinal product* is a medicinal product that has been authorised within the Community for not less than six or ten years. The marketing authorisation of this medicinal product is based on a complete dossier.

Inovativno zdravilo je zdravilo, za katero je izdano dovoljenje v Skupnosti za najmanj šest ali deset let. Dovoljenje za promet za to zdravilo temelji na popolnem dosjeju.

A *reference medicinal product* is a version of the original medicinal product which is marketed in the Member State for which the application is made and which is used to claim essential similarity. In this Member State the reference medicinal product can be authorised for less than six or ten years. This

Referenčno zdravilo je različica inovativnega zdravila, ki je v prometu v državi članici, v kateri je vložena vloga za dovoljenje in ki se uporabi za zatrjevanje bistvene podobnosti. V tej državi članici ima lahko referenčno zdravilo dovoljenje manj kot šest ali deset let.

To referenčno zdravilo ima lahko drugačno jakost ali farmacevtsko obliko ali je odobreno za druge indikacije ali ima druge pomožne snovi kot inovativno zdravilo.

katero je bilo dovoljenje pridobljeno manj kot šest ali deset let prej.

Zdravilo, ki se uporabi kot primerjava za bioekvivalentno študijo, kadar ta pride v poštev, je različica inovativnega zdravila, ki ima dovoljenje v Skupnosti. To zdravilo je običajno enako kot referenčno zdravilo.)

Pomen bistvene podobnosti

Sodna praksa Skupnosti

19. Sodišče Evropskih skupnosti je večkrat obravnavalo določbe, ki so bile v času, na katerega se nanaša ta postopek, vsebovane v členu 10(1)(a), najbolj izrazito v sodbah Generics in Novartis.¹¹ Ti primeri so osvetlili pomen bistvene podobnosti, potek hibridnega skrajšanega postopka iz proviso in okoliščine, v katerih lahko vlagatelj po členu 10(1)(a)(iii) zatrjuje bistveno podobnost in se sklicuje na podatke, predložene v zvezi z kasnejšo različico referenčnega zdravila, za

20. Sodišče je v sodbi Generics¹² zavzelo stališče, ki ga je potrdilo v sodbi Novartis¹³, in sicer da je eno zdravilo bistveno podobno drugemu, „če izpolnjuje merila enake kvalitativne in kvantitativne sestave učinkovin, enake farmacevtske oblike in bioekvivalence, razen če se ne izkaže, da se glede na znanstvena dognanja občutno razlikuje od inovativnega zdravila glede varnosti in po učinkovitosti.“

21. Glede pomena farmacevtske oblike za ta test je Sodišče v sodbi Novartis zavzelo stališče, da je pri ugotavljanju farmacevtske oblike danega zdravila „treba upoštevati

11 — Navedeno v opombah 4 in 5.

12 — V točkah od 31 do 37 in v izreku sodbe.

13 — V točkah 28 in 33 sodbe.

obliko, v kateri je predstavljeno, in obliko, v kateri se jemlje, vključno s fizično obliko“.¹⁴

bilo za referenčno zdravilo izdano dovoljenje za promet v Skupnosti za najmanj šest ali deset let in je v prometu v državi članici, v kateri je vložena vloga.¹⁵

Hibridni skrajšani postopek

22. Kot skrajšani postopek tudi proviso nedvomno dovoljuje določeno sklicevanje na podatke, predhodno predložene za referenčno zdravilo, vendar zahteva dodatne premostitvene podatke, zaradi razlik v terapevtski uporabi, načinu jemanja ali odmerkih med referenčnim zdravilom in novim zdravilom, na katero se nanaša vloga za dovoljenje.

24. Sodišče je tudi odločilo, da na podlagi hibridnega skrajšanega postopka, v nasprotju s skrajšanim postopkom, ni vedno potrebno, da bi bilo zdravilo, ki je predmet pridobivanja dovoljenja, bistveno podobno referenčnemu zdravilu.

25. Sodišče je opozorilo, da bi bil proviso v veliki meri neučinkovit pri zdravilih, ki se jemljejo na različen način ali v različnih odmerkih kot druga zdravila v prometu, če bi se zahtevala bistvena podobnost, glede na to, da prva na splošno niso bioekvivalentna drugim.¹⁶

23. V sodbi Novartis je Sodišče odločilo, da se proviso lahko uporabi ali v zvezi s členom 10(1)(a)(i) – v katerem je bilo za referenčno zdravilo že izdano dovoljenje za promet v zadevni državi članici in je bila dana privolitev osebe, odgovorne za dajanje v promet referenčnega zdravila – ali v zvezi s členom členom 10(1)(a)(iii) – v katerem je

26. Sodišče je zato odločilo, da se vloga za dovoljenje za promet lahko vloži na podlagi proviso, s sklicevanjem na zdravilo, ki že ima

15 – V točki 47 in v izreku sodbe.

16 – V točkah 51 in 52 sodbe. Zdravili sta bioekvivalentni, če imata enako biološko uporabnost, to pomeni, če se absorbirata v telo in preneseta na mesto delovanja enako hitro in v enakem obsegu.

14 – V točki 42 in v izreku sodbe.

dovoljenje, če je zdravilo, za katero se pridobiva dovoljenje, bistveno podobno zdravilu, ki že ima dovoljenje, razen če je podana ena ali več razlik, določenih v proviso.¹⁷

pridobitev nadaljnega dovoljenja za določene različice referenčnega zdravila, čeprav je bila vloga za dovoljenje tega vložena v zadnjih šestih ali desetih letih.

Dopustnost sklicevanja na podatke, predložene za različico inovativnega zdravila

29. Sodba Generics je sprožila različne razlage. Po eni razlagi je moral vlagatelj izkazati ne samo, da je njegovo zdravilo bistveno podobno različici zdravila, ampak tudi, da sta si inovativno zdravilo in njegova različica med seboj bistveno podobna.

27. V sodbi Generics je Sodišče odločilo, da se lahko na podlagi člena 10(1)(a)(iii) novo zdravilo, ki je bistveno podobno drugemu zdravilu, za katero je bilo izdano dovoljenje za promet za najmanj šest ali deset let v Skupnosti in je v prometu v državi članici, v kateri je vložena vloga, izda dovoljenje za vse terapevtske indikacije, oblike odmerjanja, odmerke in časovne razporeditve odmerjanja, ki že imajo dovoljenje za referenčno zdravilo, vključno s tistimi, ki imajo dovoljenje manj kot šest ali deset let.¹⁸

30. Problem te razlage je bil v tem, da bi glede na opredelitev pojma bistvene podobnosti, ki jo je sprejelo Sodišče, nekaj tipov različic, navedenih v sodbi Generics neizogibno vodilo k pomanjkanju bistvene podobnosti med inovativnim zdravilom in njegovo različico.

28. Sodba Generics je tako jasno določila, da se vlagatelj v nekaterih okoliščinah sklicuje, ne samo na podatke, predložene za pridobitev prvega dovoljenja referenčnega zdravila, najmanj šest ali deset let pred tem, ampak tudi na podatke, predložene naknadno za

31. Prevladujoče mnenje nacionalnih zakonodajalcev in zakonodajalca Skupnosti, kakor je razvidno iz Obvestila vlagateljem, je bilo, da je treba sodbo Generics razlagati tako, da dovoljuje sklicevanje vlagatelja dovoljenja za promet za novo zdravilo po členu 10(1)(a)(iii) na podatke, predložene za različico inovativnega zdravila, v okoliščinah opredeljenih v tej sodbi, čeprav ni bistvene

17 — V točki 55 in v izreku sodbe.

18 — V točkah 53 in 56 ter v izreku sodbe.

podobnosti med različico in inovativnim zdravilom, če je novo zdravilo bistveno podobno različici.

32. V sodbi Novartis je Sodišče lahko pojasnilo svojo razlago člena 10(1)(a)(iii) v sodbi Generics.

33. Prvič, Sodišče je navedlo, da za sklicevanje na podatke, predložene za različico, ni vedno potrebno, da je podana bistvena podobnost med inovativnim zdravilom in njegovo različico. V nasprotnem primeru bi bile glede na verjeten vpliv drugih tipov sprememb na bioekvivalentnost, ki je eden od kriterijev za bistveno podobnost, okoliščine, v katerih bi bilo tako sklicevanje dovoljeno, dejansko omejene na nove terapevtske indikacije.¹⁹

34. Drugič, Sodišče je ponovno obravnavalo tipe variacij med inovativnim zdravilom in njegovimi različicami, ki bi dopuščale sklicevanje na podatke za različico.

35. Odločilo je, da se vlagatelj lahko sklicuje na te podatke, kadar koli se inovativno zdravilo in njegova različica razlikujeta v enem od vidikov, navedenih v proviso. Torej v terapevtski indikaciji, načinu jemanja ali odmerku.²⁰ Sodišče je pojasnilo, da:

„Glede na proviso je [različica zdravila] razvoj inovativnega ali referenčnega zdravila na isti način kakor zdravilo, namenjeno za drugo terapevtsko uporabo kot inovativno ali referenčno zdravilo.“²¹

36. Sodišče je jasno opredelilo, da merila, ki so izrecno navedena v proviso, niso izčrpna glede vidikov, v katerih lahko različica zdravila preseže parametre bistvene podobnosti z inovativnim zdravilom, pri čemer pa se ne pridobi dodatno obdobje izključnosti podatkov.

37. Sodišče je posebej odločilo, da se lahko vlagatelj, kadar sta si zdravili A in B bistveno podobni, vendar imata različno biološko uporabnost, pri pridobivanju dovoljenja za promet za zdravilo C, vseeno sklicuje na

19 — Točke od 61 do 64 sodbe.

20 — Točke od 57 do 59 sodbe.

21 — Točka 60 sodbe.

podatke, predložene za zdravilo B.²² Sodišče je to utemeljilo, kot sledi:

„Če [...] se vlagatelj za dovoljenje za promet za zdravilo C lahko sklicuje na [...] dokumentacijo za zdravilo B, ki je [...] bistveno podobno [zdravilu A], razen glede načina jemanja ali odmerka [...], ob tem da razlike v teh dveh dejavnikih navadno pomenijo, da zdravili A in B nista bioekvivalentni [...], *a fortiori* velja, da lahko to stori, kadar se zdravili A in B razlikujeta samo po različni biološki uporabnosti, čeprav se način jemanja in odmerka ne spremenita.“²³

Kasnejše spremembe Direktive

38. Čeprav so bile sprejete po času nastanka dejstev, je koristno upoštevati več sprememb Direktive, sprejetih z Direktivo 2004/27/ES.²⁴ Člen 1(5) te direktive dodaja naslednji pododstavek členu 6(1) Direktive:

„Kadar se prvotno dovoljenje za promet z zdravilom izda v skladu s prvim pododstavkom, se tudi za vse dodatne jakosti, farmacevtske oblike, način uporabe zdravila, oblike pakiranja ter za vse spremembe in podaljšanja dovoljenje izda v skladu s prvim pododstavkom ali se vključi v prvotno dovoljenje za promet z zdravilom. Vsa ta dovoljenja za promet z zdravilom se štejejo kot del istega skupnega dovoljenja za promet z zdravilom, zlasti za namene uporabe člena 10(1).“

39. Člen 1(8) Direktive 2004/27/ES nadomešča prejšnje besedilo člena 10 z novimi določbami. Spremenjena različica skrajšane postopka, prej določenega v členu 10(1)(a)(iii), je zdaj v členu 10(1). Koncept bistvene podobnosti je bil nadomeščen z zahtevo, da morajo vlagatelji izkazati, da je njihovo zdravilo generik referenčnega zdravila, ki že ima dovoljenje najmanj osem let.

40. Generično zdravilo je opredeljeno v členu 10(2)(b) in je „zdravilo, ki ima enako kakovostno in količinsko sestavo zdravilnih učinkovin in enako farmacevtsko obliko kot referenčno zdravilo, in katerega bioekvivalenca z referenčnim zdravilom je bila doka-

22 — Točka 67 in izrek sodbe.

23 — Točka 66 sodbe.

24 — Navedeno v opombi 3.

zana z ustreznimi študijami biološke uporabnosti“.

Nacionalno pravo

41. Člen 10(3) Direktive določa varianto hibridnega skrajšanega postopka:

43. V Združenem kraljestvu je organ, ki izdaja dovoljenja, ustanovljen z Medicines Act iz leta 1968, določen kot pristojni organ za namene Direktive. Upravno deluje prek izvršilne agencije Department of Health, ki je bila v času nastanka Medicines Control Agency (v nadaljevanju: MCA). Združeno kraljestvo je na podlagi člena 10(1)(a)(iii) izkoristilo možnost in podaljšalo obdobje, določeno v tem členu, s šestih na deset let.

„Kadar zdravilo ne sodi v opredelitev generičnega zdravila iz odstavka 2(b) ali če bioekvivalence ni mogoče dokazati s študijami biološke uporabnosti ali v primeru sprememb zdravilnih učinkovin, terapevtskih indikacij, jakosti, farmacevtske oblike ali poti uporabe zdravila glede na referenčno zdravilo, je treba predložiti rezultate ustreznih predkliničnih preskusov ali kliničnih preskušanj.“

Dejansko stanje

42. Iz teh sprememb Direktive sledi, da zdaj Direktiva izrecno dovoljuje izdajo dovoljenja za novo zdravilo, ki je generik (oz. bistveno podobno) različici inovativnega zdravila, za katero je bilo pridobljeno dovoljenje za zahtevano obdobje in ki se od inovativnega zdravila razlikuje po farmacevtski obliki. Podatki, predloženi za različico, se morajo upoštevati na podlagi drugega pododstavka člena 6(1) Direktive, kot sestavni del prvotnega dovoljenja za promet za uporabo člena 10(1) Direktive.

44. V tej zadevi proizvajalec generičnih zdravil Approved Prescription Services Limited (v nadaljevanju: APS), s sedežem v Združenem kraljestvu, izpodbija odločitev MCA, ki je zavrnila, da bi bilo dovoljenje vloženo po skrajšanem postopku, ki je bil v tistem času določen v členu 10(1)(a)(iii) Direktive.

45. Oktobra 1999 je APS pri MCA vložil vlogo za dovoljenje za promet s tekočino

fluoksetin 20mg/5ml, ki je generično ime zdravila proti depresiji.

prozac v tekočini zaradi drugačne farmacevtske oblike ni bistveno podoben prozacu v kapsulah, in je zato, da bi dokazalo, da sta proizvoda bioekvivalentna, posredovalo premostitvene podatke.

46. APS je želel izkoristiti skrajšani postopek po členu 10(1)(a)(iii) na podlagi tega, da je njegovo zdravilo bistveno podobno tekočini Prozac. Tekočina Prozac je lastniško ime zdravila, ki ga proizvaja farmacevtsko podjetje Eli Lilly, ki vsebuje zdravilno učinkovino fluoksetin.

47. V vlogi je APS, kot datum prvega dovoljenja za promet, za svoje referenčno zdravilo navedel 25. november 1988. Takrat so kapsule Prozac prvič pridobile dovoljenje za promet v Združenem kraljestvu in so bile prvo zdravilo, ki vsebuje zdravilno učinkovino, za katero je bilo pridobljeno tako dovoljenje.

48. Zdravilo Prozac v tekočini je bilo v Skupnosti prvič dovoljeno na Danskem, in sicer 14. oktobra 1992. Po tem, ko je podjetje Eli Lilly vložilo vlogo, je bilo 28. oktobra 1992 izdano dovoljenje za promet v Združenem kraljestvu, v okviru hibridnega skrajšanega postopka, na podlagi tega, kar je kasneje postalo člen 10(1)(a)(i) in proviso. Referenčno zdravilo, na katero se je v vlogi sklicevalo podjetje Eli Lilly, je bil prozac v kapsulah. Podjetje Eli Lilly je priznalo, da

49. Po mnenju MCA se ASP ne bi smel sklicevati na tekočino Prozac, kot na referenčno zdravilo po členu 10(1)(a)(iii), saj je imela ta v času vloge APS dovoljenje za promet manj kot deset let. Od APS je zato zahtevala, naj spremeni vlogo, tako da kot referenčno zdravilo navede kapsule Prozac, prvo fluoksetinsko zdravilo, ki je imelo dovoljenje več kot 10 let. Ker kapsule Prozac niso bistveno podobne tekočini fluoksetin, bi moral APS nadaljevati postopek na podlagi skrajšanega hibridnega postopka in priskrbeti premostitvene podatke v obliki raziskave bioekvivalence, s primerjavo teh dveh tipov zdravil.

Nacionalni postopki in postavljena vprašanja

50. APS je pri High Court vložilo zahtevek za sodno preizkus odločbe MCA, ki je

zavrnila možnost, da bi bila vloga za dovoljenje za promet s tekočino fluoksetin vložena po skrajšanem postopku iz člena 10(1)(a)(iii) Direktive. S sklicevanjem na sodbo Sodišča v zadevi Generics in Obvestilo vlagateljem je APS pred nacionalnem sodiščem zatrjeval, da se je upravičen sklicevati na podatke, predložene za tekočino Prozac.

10(1)(a)(iii) ni na drug način bistveno podobno zdravilu A; in

2. je promet z zdravilom A v Skupnosti dovoljen v obdobju, ki je daljše kot šest oziroma deset let, določenem v členu 10(1)(a)(iii), in kadar

51. High Court je prekinilo odločanje in Sodišču v predhodno odločanje predložilo to vprašanje:

3. je promet z zdravilom B dovoljen v obdobju, ki je krajše od šestih oziroma desetih let, določenem v členu 10(1)(a)(iii)?“

„Ali je ob uporabi prvega odstavka člena 10(1)(a)(iii), prvi pododstavek, Direktive 2001/83 vloga za dovoljenje za promet, vložena za zdravilo C, dovoljena, če se z vlogo namerava dokazati, da je zdravilo C bistveno podobno zdravilu B, kadar:

52. Sklicevanje na prvi odstavek člena 10(1)(a)(iii) je verjetno namenjeno poudarku, da se vprašanje nanaša samo na skrajšani postopek in ne na hibridni skrajšani postopek, določen v proviso. Po sodbi Sodišča v zadevi Novartis je zdaj jasno, da proviso ni bil del določbe 10(1)(a)(iii), ampak se je uporabljal za celotni člen 10(1)(a).

1. sta zdravilo B in inovativno zdravilo A povezani tako, da je zdravilo B pridobilo dovoljenje za promet kot „razširitev asortimana“ zdravila A, pri čemer pa ima zdravilo B drugačno farmacevtsko obliko kot zdravilo A, ali v smislu člena

53. Sodišče je prejelo pisna mnenja od APS, podjetja Eli Lilly, danske, francoske, nizozemske vlade in vlade Združenega kraljestva ter Komisije. APS, danska vlada, vlada

Združenega kraljestva in Komisija so podali ustno izjavo na obravnavi.

da bi moral vlagatelj, ki želi pridobiti dovoljenje za zdravilo C, po členu 10(1)(a)(iii) izkazati bistveno podobnost tega zdravila z zdravilom A (inovativno zdravilo, ki je imelo dovoljenje vsaj šest ali deset let), kakor tudi z zdravilom B (različica ali razširitev asortimenta zdravila), da bi se lahko sklicevali na podatke zdravila B. Na podlagi tega pristopa bi morali na postavljeno vprašanje odgovoriti nikalno.

Presoja

54. Na podlagi obravnave so očitna tri različna stališča iz stališč, ki so bila podana Sodišču.

55. Prvič, APS, Komisija, Danska, Francija in Nizozemska menijo, da je v podporo vlogi za dovoljenje za promet za zdravilo C, vloženo po skrajšanem postopku, določenem v členu 10(1)(a)(iii), mogoče sklicevanje na podatke, vložene za bistveno podobno zdravilo B, če je zdravilo B nova farmacevtska oblika zdravila A in je bilo za zdravilo A izdano dovoljenje za zahtevano obdobje od šest do deset let. Zato predlagajo pritrilni odgovor na postavljeno vprašanje.

56. Drugič, v pisnih mnenjih, ki so bila predložena Sodišču, ki je izreklo sodbo v zadevi Novartis²⁵, podjetje Eli Lilly in Vlada Združenega kraljestva zatrjujeta nasprotno,

57. Tretjič, na obravnavi je vlada Združenega kraljestva spremenila stališče ob upoštevanju sodbe Novartis. Sprejela je, da bi se bilo v vlogi za zdravilo C mogoče sklicevati na podatke zdravila B kljub različni farmacevtski obliki zdravil A in B. Vendar pa je navedla, da bi morala biti vloga za zdravilo C vložena po hibridnem skrajšanem postopku, določenem v proviso. Zato je vztrajala pri nikalnem odgovoru na zastavljeno vprašanje v tem postopku, ki je postavljeno v okviru skrajšanega postopka, ki je bil ob nastanku dejstev določen v členu 10(1)(a)(iii).

58. Zdi se mi, da je prvo stališče, ki so ga sprejeli APS, Komisija, Danska, Francija in Nizozemska, pravilno.

25 — Navedeno v opombi 5.

59. Iz sodbe Sodišča v zadevi Novartis je zdaj jasno, da se v določenih okoliščinah lahko sklicuje na podatke, predložene za različico inovativnega zdravila, če je bilo za inovativno zdravilo izdano dovoljenje za zahtevano obdobje, čeprav za različico to ne velja.²⁶ Stališča, ki sta ga zavzela podjetje Eli Lilly in Združeno kraljestvo v pisnih mnenjih, zato ni več mogoče sprejeti.

zdravili A in B razlikujeta v farmacevtski obliki.

62. Ta zaključek se mi zdi pravilen zaradi več razlogov.

60. Ostali sta še dve vprašanji, ki ju je treba obravnavati. Prvo je, ali je tako sklicevanje mogoče, če se razlika med zdraviloma A in B nanaša na njuno farmacevtsko obliko. Drugo vprašanje pa je, ali se vloga lahko vloži po členu 10(1)(a)(iii), kar zagovarjajo APS, Komisija, Danska, Francija in Nizozemska, ali bi se namesto tega morala vložiti na podlagi proviso.

61. Vse stranke, razen podjetja Eli Lilly (ki ni predložilo nič novega od izdaje sodbe Novartis), so zdaj glede prvega vprašanja potrdile, da se je mogoče v vlogi za zdravilo C sklicevati na podatke za zdravilo B, če se

63. Prvič, ni jasno, ali je kakšna razlika med farmacevtsko obliko in obliko odmerjanja, ki je posebej opredeljena v sodbi Generics kot eden od tipov različic, ki ne zadostujejo za priznanje dodatnega obdobja izključnosti podatkov.²⁷ Podjetje Eli Lilly in Komisija menita, da je oblika odmerjanja starinski izraz za farmacevtsko obliko. V Obvestilu vlagateljem je navedeno enako.²⁸ Zato je sporno, ali je Sodišče že rešilo zadevno vprašanje v sodbi Generics. V tej zadevi je sklicevanje sodišča na potrebo po izkazani bistveni podobnosti treba razumeti glede na sodbo Novartis, ko zahteva le bistveno podobnost med zdraviloma B in C, ne pa A in B.

26 — Navedeno v opombi 5, v točkah 61 in 62 sodbe.

27 — Navedeno v opombi 4, v točki 56 sodbe.

28 — V oddelku 4.2.2 Poglavja 1 Zvezka 2A.

64. Drugič in v vsakem primeru, je na podlagi sodbe Novartis²⁹ jasno, da kategorije razlik, izrecno opredeljene v proviso niso edine, ki lahko ločujejo zdravili A in B, pri čemer ni izključena možnost, da se vlagatelj za zdravilo C sklicuje na podatke za zdravilo B.

65. Sodišče je v sodbi Novartis izrecno potrdilo, da je sklicevanje na podatke zdravila B dopustno, kadar zdravili A in B nista bioekvivalentni, čeprav razlika v biološki uporabnosti ni posledica ene od sprememb, opredeljenih v proviso.³⁰

66. Sodišče je obrazložilo, da se vlagatelj ob tem, da se lahko sklicuje na podatke za različico zdravila, ki se razlikuje od inovativnega ali referenčnega zdravila glede na način jemanja ali odmerok, glede na to da razlike v teh dejavnikih navadno pomenijo, da zdravili A in B nista bioekvivalentni, *a fortiori* lahko sklicuje, kadar se zdravili A in B ločita samo po različni biološki uporabnosti, čeprav se način jemanja in odmerok ne spremenita.³¹

67. Zdi se mi, kakor je na obravnavi izjavil APS, da lahko isti argument po analogiji uporabimo za spremembo v farmacevtski obliki. Sprememba v načinu jemanja pomeni razvoj inovativnega ali referenčnega zdravila, tako da se na podatke, predložene za tako različico, lahko opre novi vlagatelj, ki se sklicuje na inovativno zdravilo. Taka sprememba bo običajno imela za posledico tudi spremembo farmacevtske oblike. Tako se lahko, v skladu z obrazložitvijo Sodišča v sodbi Novartis, vlagatelj *a fortiori* sklicuje na podatke za zdravilo B, če se zdravili A in B ločita samo po različni farmacevtski obliki, čeprav način jemanja ostane enak.

68. Tretjič, več strank zatrjuje, da dejstvo, da se zdravilo, ki izhaja iz razvoja referenčnega zdravila, loči po farmacevtski obliki, ni nujno povezano s stroški ali težavami v zvezi s tem razvojem. Sodišče je v sodbi Novartis ta dejavnik štelo za upošteven pri zaključku, da za sklicevanje na podatke za zdravilo B ni vedno potrebna bistvena podobnost med zdraviloma A in B.³²

29 — V točkah 65 in 66 sodbe.

30 — V točki 67 sodbe.

31 — V točki 66 sodbe.

32 — V točki 62 sodbe.

69. In končno, Obvestilo vlagateljem opredeljuje farmacevtsko obliko kot eno od tipov različic, ki lahko obstajajo med inovativnim zdravilom in tako imenovanim „referenčnim zdravilom“ ali „razširitvijo asortimaja“ inovativnega zdravila. Navaja, da vlagatelj lahko uporabi tako zdravilo za zatiranje bistvene podobnosti, čeprav ima dovoljenje manj kot šest ali deset let, če je inovativno zdravilo dobilo dovoljenje vsaj za to obdobje.

70. Ni dvoma, da Obvestilu vlagateljem manjka pravna moč, saj ni pravno zavezujoče. Prav tako ga ni mogoče uporabiti v podporo stališču, ki je očitno v nasprotju z Direktivo. Vendar pa mu je po mojem mnenju treba pripisati določeno težo pri razlagi Direktive.

71. Na tehnično zapletenem področju se zdi razumno, da se pozorno upošteva dokument, ki predstavlja usklajena stališča Komisije in pristojnih organov držav članic glede tega, kako se lahko doseže izvajanje zakonodaje Skupnosti. Sama Direktiva zahteva, da morajo biti vloge predložene na način, ki upošteva Obvestilo.³³

72. Poleg tega je Sodišče poudarilo pomen zagotavljanja enotnega izvajanja ureditve dovoljenj za promet v državah članicah.³⁴ Obvestilo vlagateljem ima v tem pogledu očitno in pomembno vlogo.

73. Zato ni presenetljivo, da je Sodišče, ko je razlagalo Direktivo, v več primerih v preteklosti upoštevalo Obvestilo vlagateljem.³⁵

74. Edino preostalo vprašanje, ki ga je treba obravnavati, je, ali je potrebno – kakor meni Združeno kraljestvo –, da vlagatelj, ki se želi sklicevati na podatke zdravila B, vloži vlogo na podlagi proviso ali – kot zatrjujejo APS, Komisija, Danska, Francija in Nizozemska – je lahko vloga vložena na podlagi skrajšanega postopka iz člena 10(1)(a)(iii).

75. Zdi se, da je vprašanje po naravi čisto procesno. Menim, da Združeno kraljestvo ne predlaga, da bi se od vlagateljev, ki se želijo sklicevati na bistveno podobnost svojih zdravil z zdravilom B, zahtevalo več pod-

34 — Glej na primer v opombi 4 ter odstavkih 48 in 50 te sodbe navedeno sodbo Generics.

35 — Glej na primer sodbo Generics, točka 31, in v opombi 5 navedeno sodbo Novartis, točka 53.

33 — Glej zgoraj navedeni točki 14 in 15.

atkov, če bi morali nadaljevati postopek na podlagi proviso. Gre bolj za vprašanje oblike.

omenjali proviso, ampak sta bili umeščeni v okviru določbe, ki je kasneje postala člen 10(1)(a)(iii).

76. Združeno kraljestvo trditev utemeljuje s tem, da je proviso ustrezen postopek po njihovem razumevanju sodbe Sodišča v zadevi Novartis.

80. Poleg tega je v obravnavi teh vprašanj Sodišče proviso omenilo samo kot podlago za opredelitev kategorij razlik med zdravili A in B, ki bi omogočile zdravilu B, da se legitimno obravnava kot razvoj zdravila A.

77. Res je, da je bila v sodbi Novartis vloga, na katero se je nanašal glavni postopek, vložena na podlagi hibridnega skrajšanega postopka.³⁶ Prav tako drži, da Sodišče v zadevnih delih sodbe vključuje proviso v obrazložitev.³⁷

81. Analiza Sodišča je namesto tega zadevala razlago izraza zdravilo iz člena 10(1)(a)(iii). Sodišče je zaključilo, da različice zdravila, ki se v različnih opredeljenih vidikih razlikujejo, niso dovolj drugačne od tega zdravila, da bi jih lahko šteli za popolnoma novo zdravilo, tako da bi izpolnile pogoje za svojo dodatno obdobje izključnosti podatkov.³⁸

78. Vendar obrazložitev sodišča v sodbi Novartis, v povezavi s prvima dvema vprašanjema, po mojem mnenju ne smemo razumeti kot omejene na proviso.

82. Tako ni ničesar v analizi Sodišča v sodbi Novartis, iz česar bi bilo razvidno, da se

79. Treba je opozoriti, da prvi dve vprašanji, postavljeni Sodišču v zadevi Novartis nista

36 – Točka 16 sodbe.

37 – Točka 60 sodbe.

38 – V točki 60 sodbe.

uporablja samo za vloge, vložene na podlagi proviso.

vlogi, predloženi organu najmanj šest ali deset let prej. Temveč je zdravilo tisto, ki mora imeti dovoljenje najmanj toliko časa.

83. Dejansko obstajajo dobri razlogi proti zahtevi, da bi bila vloga za zdravilo C vložena na podlagi proviso. Proviso pride v poštev v okoliščinah, v katerih se zahtevajo dodatni podatki zaradi razlike med novim zdravilom in prejšnjim zdravilom ali zdravili, na katerih podatke se sklicuje. Če se za zdravilo C zatrjuje bistveno podobnost z zdravilom B, ki je varianta zdravila A, niso zahtevani nobeni dodatni podatki. Tako ni nikakršne potrebe po nadaljevanju postopka na podlagi proviso.

86. Ugotavljam, da je pristop, ki sem ga izbral tukaj, pripeljal do rezultata, ki se zdaj izrecno zahteva po Direktivi, kakor je bila pred nedavnim spremenjena.³⁹ Jasno je, da se zgodnejše različice Direktive razlagajo neodvisno od takih kasnejših razvojev. Kljub temu me opogumlja dejstvo, da je razlaga prej veljavnih določb, ki sem jo predlagal, nedavno dobila izrecno potrditev s strani zakonodajalca Skupnosti.

84. Razlaga člena 10(1)(a)(iii) s strani Sodišča je po mojem mnenju popolnoma v skladu z besedilom te določbe. Vlagatelj mora še vedno izkazati tako bistveno podobnost z eno ali drugo obliko referenčnega zdravila kot tudi da ima zadevno zdravilo dovoljenje za promet v Skupnosti najmanj šest ali deset let.

87. Zaradi vseh zgoraj navedenih razlogov menim, da se vlagatelj, ki želi pridobiti dovoljenje za zdravilo C na podlagi člena 10(1)(a)(iii), lahko sklicuje na podatke, predložene za bistveno podobno zdravilo B, ki predstavlja razvoj drugega zdravila A, ki je dobilo dovoljenje za zahtevano obdobje, vendar se od zdravila A loči po farmacevtski obliki.

85. Člen 10(1)(a)(iii) nikjer ne določa, da bi morali biti podatki, na katere se sklicuje v

39 — Glej zgoraj navedene točke od 38 do 42.

Predlog

88. V skladu z navedenim predlagam Sodišču, naj na predlog za sprejetje predhodne odločbe High Court of England and Wales (Queen's Bench Division) odgovori, kot sledi:

Vloga za dovoljenje za promet za zdravilo C se lahko vloži po členu 10(1)(a)(iii) Direktive 2001/83/ES, ne da bi bilo treba predložiti dodatne podatke na podlagi zadnjega odstavka člena 10(1)(a), če se z vlogo namerava dokazati, da je novo zdravilo (zdravilo C) bistveno podobno drugemu zdravilu (zdravilu B), kadar:

- je proizvod B nova farmacevtska oblika drugega proizvoda (proizvod A), čeprav ni bistveno podobno zdravilu A, v smislu člena 10(1)(a)(iii) in
- ima proizvod A, za razliko od proizvoda B, dovoljenje za promet v Skupnosti najmanj za obdobje šestih ali desetih let, določenih v členu 10(1)(a)(iii).