DOMSTOLENS DOM (Anden Afdeling)

9. december 2004 *

I sag C-36/03,

angående en anmodning om præjudiciel afgørelse i henhold til artikel 234 EF, indgivet af High Court of Justice (England & Wales), Queen's Bench Division (Administrative Court) (Det Forenede Kongerige), ved afgørelse af 23. december 2002, indgået til Domstolen den 3. februar 2003, i sagen:

The Queen, efter begæring af:

Approved Prescription Services Ltd,

mod

Licensing Authority, repræsenteret af Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency,

procesdeltager:

Eli Lilly & Co. Ltd,

* Processprog: engelsk.

har

DOMSTOLEN (Anden Afdeling)

sammensat af afdelingsformanden, C.W.A. Timmermans, samt dommerne C. Gulmann (refererende dommer), J.-P. Puissochet, N. Colneric og J.N. Cunha Rodrigues,

generaladvokat: F.G. Jacobs
justitssekretær: ekspeditionssekretær M. Múgica Arzamendi,

på grundlag af den skriftlige forhandling og efter retsmødet den 25. maj 2004,

efter at der er afgivet indlæg af:

— Approved Prescription Services Ltd ved solicitors J. Mutimear og T. Cook

— Eli Lilly & Co. Ltd ved solicitor I. Dodds-Smith, D. Anderson, QC, og solicitor R. Hugues

— Det Forenede Kongeriges regering ved P. Ormond og K. Manji, som befuldmægtigede, bistået af barristers P. Sales og J. Coppel

— den danske regering ved J. Molde, som befuldmægtiget

— den franske regering ved G. de Bergues og C. Bergeot-Nunes, som befuldmægtigede

— den nederlandske regering ved H.G. Sevenster, som befuldmægtiget

— Kommissionen for De Europæiske Fællesskaber ved H. Støvlbæk og X. Lewis, som befuldmægtigede,

og efter at generaladvokaten har fremsat forslag til afgørelse i retsmødet den 8. juli 2004,

afsagt følgende

Dom

1 Anmodningen om præjudiciel afgørelse vedrører fortolkningen af artikel 10, stk. 1, litra a), nr. iii), i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler (EFT L 311, s. 67).

2 Anmodningen er indgivet i forbindelse med en sag mellem selskabet Approved Prescription Services Ltd (herefter »APS«) og Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (herefter »MHRA«) vedrørende en ansøgning om tilladelse til markedsføring af et lægemiddel.

Relevante retsregler

3 I henhold til artikel 6, stk. 1, i direktiv 2001/83 må intet lægemiddel markedsføres i en medlemsstat, uden at der er udstedt en tilladelse til markedsføring.

4 Direktivets artikel 8, stk. 3, litra i), bestemmer:

»Ansøgningen [om tilladelse til markedsføring] skal ledsages af følgende oplysninger og dokumentation forelagt i overensstemmelse med bilag I:

[...]

i) resultater af:

— fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske forsøg

— toksikologiske og farmakologiske forsøg

— kliniske forsøg.«

5 Direktivets artikel 10, stk. 1, litra a), bestemte i den affattelse, der var gældende på tidspunktet for de faktiske omstændigheder i hovedsagen:

»Uanset artikel 8, stk. 3, litra i), og med forbehold af retsforskrifterne vedrørende beskyttelse af industriel og kommerciel ejendomsret gælder dog følgende:

a) Ansøgeren er ikke forpligtet til at forelægge resultater af toksikologiske og farmakologiske forsøg eller resultater af kliniske forsøg, såfremt han kan påvise:

[...]

iii) eller at lægemidlet i det væsentlige svarer til et lægemiddel, der har været godkendt i henhold til gældende fællesskabsbestemmelser i mindst seks år i Fællesskabet og markedsført i den medlemsstat, som ansøgningen vedrører; [...] en medlemsstat [kan] forlænge perioden til ti år ved en afgørelse gældende for alle lægemidler, der markedsføres på dens område, hvis den skønner, at hensynet til den offentlige sundhed kræver det [...]

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

6 De procedurer, der er indført ved artikel 10, stk. 1, litra a), nr. iii), i direktiv 2001/83, betegnes under ét som »forkortede procedurer«. Den særlige procedure for opnåelse af markedstilladelser, som er indført ved artikel 10, stk. 1, litra a), sidste afsnit, i direktiv 2001/83 (herefter »klausulen«), er en forkortet procedure, der betegnes som »hybrid«.

7 Det Forenede Kongerige Storbritannien og Nordirland har udnyttet den mulighed, der er indrømmet medlemsstaterne i medfør af artikel 10, stk. 1, litra a), nr. iii), i direktiv 2001/83, og har forlænget den i bestemmelsen nævnte periode til ti år.

De faktiske omstændigheder og det præjudicielle spørgsmål

8 Hovedsagen vedrører tre lægemidler, som alle indeholder det aktive stof fluoxetin.

9 To af disse lægemidler fremstilles af Eli Lilly & Co. Ltd (herefter »Eli Lilly«). Det første, Prozac-kapsler, var det første lægemiddel indeholdende fluoxetin som aktivt stof, for hvilket der blev udstedt en markedsføringstilladelse i Fællesskabet. Det blev godkendt i Det Forenede Kongerige den 25. november 1988. Det andet er flydende Prozac, som blev godkendt første gang i Fællesskabet den 14. oktober 1992 i

Danmark. Der blev givet tilladelse til markedsføring af flydende Prozac i Det Forenede Kongerige den 28. oktober 1992, efter at Eli Lilly havde indgivet en ansøgning i henhold til den hybride forkortede procedure. Det referencelægemiddel, som Eli Lilly henviste til i ansøgningen, var Prozac-kapsler. Eli Lilly havde accepteret, at flydende Prozac på grund af en anden lægemiddelform ikke i det væsentlige svarede til Prozac-kapsler, og havde indgivet supplerende data for at påvise, at produkterne var bioækvivalente.

10 Det tredje lægemiddel, som hovedsagen angår, er flydende fluoxetin 20 mg/5 ml, som fremstilles af APS.

11 I oktober 1999 indgav APS en ansøgning til MHRA om tilladelse til markedsføring af dette lægemiddel.

12 APS påberåbte sig den forkortede procedure i artikel 10, stk. 1, litra a), nr. iii), i direktiv 2001/83 med den begrundelse, at selskabets produkt i det væsentlige svarede til flydende Prozac. Selskabet hævdede, at datoen for den første tilladelse til markedsføring af referencelægemidlet var den 25. november 1988, dvs. den dato, hvor der i Det Forenede Kongerige var blevet givet tilladelse til markedsføring af Prozac-kapsler.

13 MHRA var af den opfattelse, at APS ikke kunne fastholde flydende Prozac som referencelægemiddel i henhold til artikel 10, stk. 1, litra a), nr. iii), i direktiv 2001/83, eftersom dette lægemiddel på tidspunktet for APS' indgivelse af ansøgningen havde været godkendt i Fællesskabet i mindre end ti år.

14 Følgelig blev APS opfordret til at ændre sin ansøgning, således at selskabet denne gang anførte Prozac-kapsler, der havde været godkendt i mere end ti år, som referencelægemiddel. Eftersom Prozac-kapsler ikke i det væsentlige svarede til flydende fluoxetin, skulle APS ifølge MHRA have fulgt den hybride forkortede procedure og fremlagt supplerende data i form af en bioækvivalensundersøgelse, der sammenlignede de to lægemidler.

15 APS anlagde sag ved High Court of Justice til prøvelse af denne afgørelse og gjorde under sagen gældende, at selskabet var berettiget til at henvise til de data, der var indgivet vedrørende flydende Prozac.

16 Det er på denne baggrund, at High Court of Justice (England & Wales), Queen's Bench Division (Administrative Court), har besluttet at udsætte sagen og forelægge Domstolen følgende præjudicielle spørgsmål:

»Kan en ansøgning om en markedsføringstilladelse for lægemiddel C retmæssigt indgives i henhold til artikel 10, stk. 1, litra a), nr. iii), første afsnit, i direktiv 2001/83/EF, når ansøgningen søger at påvise, at lægemiddel C i det væsentlige svarer til et andet produkt, lægemiddel B, under følgende omstændigheder:

— Lægemiddel B er beslægtet med et oprindeligt lægemiddel A, idet lægemiddel B er blevet godkendt som en »line extension« af lægemiddel A, men har en anden lægemiddelform end lægemiddel A eller på anden måde »ikke i det væsentlige svarer til« lægemiddel A som omhandlet i artikel 10, stk. 1, litra a), nr. iii).

— Lægemiddel A har været godkendt i Fællesskabet i mere end den seks-/tiårige periode, der fremgår af artikel 10, stk. 1, litra a), nr. iii).

— Lægemiddel B har været godkendt i mindre end den seks-/tiårige periode, der fremgår af artikel 10, stk. 1, litra a), nr. iii)?«

Om det præjudicielle spørgsmål

17 Et lægemiddel svarer i det væsentlige til et oprindeligt lægemiddel som omhandlet i artikel 10, stk. 1, litra a), nr. iii), i direktiv 2001/83, såfremt det opfylder kriterierne om identitet vedrørende den kvalitative og kvantitative sammensætning med hensyn til aktive stoffer og identitet vedrørende lægemiddelformen og bioækvivalensen, medmindre det på baggrund af de foreliggende videnskabelige oplysninger fremgår, at det udviser væsentlige forskelle i forhold til det originale lægemiddel for så vidt angår sikkerhed eller effekt (dom af 3.12.1998, sag C-368/96, Generics (UK) m.fl., Sml. I, s. 7967, præmis 36, vedrørende den tilsvarende bestemmelse i Rådets direktiv 65/65/EØF af 26. januar 1965 om tilnærmelse af lovgivning om medicinske specialiteter (EFT 1965-1966, s. 17)).

18 I henhold til artikel 10, stk. 1, litra a), nr. iii), i direktiv 2001/83 er ansøgeren ikke forpligtet til at forelægge resultater af toksikologiske, farmakologiske eller kliniske forsøg, når det er påvist, at lægemidlet i det væsentlige svarer til et produkt, der har været godkendt i mindst seks eller ti år i Fællesskabet og markedsført i den medlemsstat, som ansøgningen vedrører. I bestemmelsens sidste afsnit er det dog

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

19 Under retsmødet henviste APS, Det Forenede Kongeriges regering, den danske, den franske og den nederlandske regering samt Kommissionen alle til dom af 29. april 2004, Novartis Pharmaceuticals (sag C-106/01, Sml. I, s. 4403), som blev afsagt, efter at de havde afgivet deres skriftlige indlæg, men før retsmødet. De nævnte er af den opfattelse, at det nødvendigvis følger af den argumentation, som Domstolen anvendte i denne dom, at ansøgningen om tilladelse til markedsføring af produkt C under omstændigheder som de i hovedsagen foreliggende kan indgives i henhold til den forkortede procedure, selv om produkt B har været godkendt i Fællesskabet i mindre end ti år, og selv om produkt A og B ikke i det væsentlige svarer til hinanden i direktivets forstand, idet deres lægemiddelform er forskellig.

20 Eli Lilly, som i sit skriftlige indlæg argumenterede for den modsatte opfattelse, var ikke repræsenteret under retsmødet.

21 Det skal fastslås, at den opfattelse, der er givet udtryk for af de parter, der har afgivet mundtlige indlæg, hvorefter Domstolens argumentation i Novartis Pharmaceuticals-dommen kan overføres til den foreliggende sag, er begrundet.

22 I denne dom fortolkede Domstolen artikel 4, stk. 3, nr. 8, litra a), i direktiv 65/65. Artikel 10, stk. 1, litra a), i direktiv 2001/83 er i det væsentlige enslydende med den nævnte bestemmelse.

23 Den situation, som lå til grund for Novartis Pharmaceuticals-dommen, havde følgende karakteristika. Lægemidlerne A og B, som blev fremstillet af den samme virksomhed, havde været godkendt i Det Forenede Kongerige i henholdsvis over og under ti år på det tidspunkt, hvor der blev indgivet en ansøgning for lægemiddel C. Tilladelsen til markedsføring af lægemiddel B var blevet opnået i henhold til den hybride forkortede procedure. Produkt A, B og C svarede ikke i det væsentlige til hinanden som omhandlet i artikel 4, stk. 3, nr. 8, litra a), i direktiv 65/65, idet deres biotilgængelighed var forskellig.

24 Med henvisning til bl.a. klausulen medgav Domstolen i præmis 56-67 i den nævnte dom, at den, der ansøger om en tilladelse til markedsføring af produkt C, kunne henvise til den farmakologiske, toksikologiske og kliniske dokumentation, der vedrører produkt B, som er en videreudvikling af referenceproduktet A, selv om produkt A og B ikke i det væsentlige svarede til hinanden på grund af deres forskellige biotilgængelighed.

25 I denne forbindelse bemærkede Domstolen bl.a., at hvis ansøgeren i medfør af klausulen kan henvise til data vedrørende en variant B, som adskiller sig fra referenceproduktet A ved indgivelsesmåde eller dosering, vil forskellene på disse to punkter sædvanligvis være ensbetydende med, at produkt A og B ikke er bioækvivalente, hvorfor ansøgeren så meget desto mere skal kunne foretage en sådan henvisning, når produkt A og B kun adskiller sig fra hinanden ved deres forskellige biotilgængelighed, mens deres indgivelsesmåde og dosering forbliver uændret (jf. Novartis Pharmaceuticals-dommen, præmis 66).

26 Den samme argumentation kan anvendes, når det oprindelige lægemiddel og varianten kun adskiller sig fra hinanden ved deres forskellige lægemiddelform. Eftersom en ny indgivelsesmåde, som anført af alle de parter, der var til stede under retsmødet, sædvanligvis er ensbetydende med en ændret lægemiddelform, er den situation, der omhandles i hovedsagen, således analog med den situation, der lå til grund for Novartis Pharmaceuticals-dommen.

27 Denne konklusion bekræftes i øvrigt, som generaladvokaten har anført i punkt 14-18 og 69-73 i sit forslag til afgørelse, af den af Kommissionen i 2001 offentliggjorte vejledning for ansøgere om markedsføringstilladelse for lægemidler til human brug i Det Europæiske Fællesskabs medlemsstater.

28 Selv om Det Forenede Kongeriges regering er enig i den argumentation, der er anvendt i denne doms præmis 26, har den ikke desto mindre gjort gældende, at det tillige følger af Novartis Pharmaceuticals-dommen, at under omstændigheder som de i hovedsagen foreliggende kan den, der ansøger om en markedsføringstilladelse, kun henvise til oplysningerne vedrørende produkt B, hvis ansøgningen er indgivet i henhold til klausulen.

29 I denne henseende er det tilstrækkeligt at bemærke, at selv om den argumentation, der anvendes i Novartis Pharmaceuticals-dommen, henviser til klausulen, følger det ingenlunde heraf, at den, der ansøger om en tilladelse til markedsføring af produkt C, skal indgive en ansøgning i henhold til denne bestemmelse.

30 På denne baggrund skal det forelagte spørgsmål besvares med, at en ansøgning om tilladelse til markedsføring af produkt C kan indgives i henhold til artikel 10, stk. 1, litra a), nr. iii), i direktiv 2001/83, når ansøgningen søger at påvise, at produkt C i det væsentlige svarer til produkt B, og når:

— produkt B er en ny lægemiddelform af produkt A, og

— produkt A i modsætning til produkt B har været godkendt til markedsføring i Fællesskabet i mindst den seks- eller tiårs periode, der er fastsat i den nævnte bestemmelse.

Sagens omkostninger

31 Da sagens behandling i forhold til hovedsagens parter udgør et led i den sag, der verserer for den forelæggende ret, tilkommer det denne at træffe afgørelse om sagens omkostninger. Bortset fra nævnte parters udgifter kan de udgifter, som er afholdt i forbindelse med afgivelse af indlæg for Domstolen, ikke erstattes.

På grundlag af disse præmisser kender Domstolen (Anden Afdeling) for ret:

En ansøgning om tilladelse til markedsføring af produkt C kan indgives i henhold til artikel 10, stk. 1, litra a), nr. iii), i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler, når ansøgningen søger at påvise, at produkt C i det væsentlige svarer til produkt B, og når:

— **produkt B er en ny lægemiddelform af produkt A, og**

— **produkt A i modsætning til produkt B har været godkendt til markedsføring i Fællesskabet i mindst den seks- eller tiårs periode, der er fastsat i den nævnte bestemmelse.**

Underskrifter