URTEIL DES GERICHTSHOFES (Sechste Kammer)

29. April 2004 *

In der Rechtssache C-106/01

betreffend ein dem Gerichtshof nach Artikel 234 EG vom Court of Appeal (England and Wales) (Civil Division) (Vereinigtes Königreich) in dem bei diesem anhängigen Rechtsstreit

The Queen

auf Antrag von

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd

gegen

The licensing Authority established by the Medicines Act 1968 (handelnd durch The Medicines Control Agency)

* Verfahrenssprache: Englisch.

sowie

SangStat UK Ltd

und

Imtix-SangStat UK Ltd

vorgelegtes Ersuchen um Vorabentscheidung über die Auslegung von Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a der Richtlinie 65/65/EWG des Rates vom 26. Januar 1965 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneimittel (ABl. 1965, Nr. 22, S. 369) in der Fassung der Richtlinien 87/21/EWG vom 22. Dezember 1986 (ABl. 1987, L 15, S. 36), 89/341/EWG des Rates vom 3. Mai 1989 (ABl. L 142, S. 11) und 93/39/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 (ABl. L 214, S. 22)

erlässt

DER GERICHTSHOF (Sechste Kammer)

unter Mitwirkung des Richters V. Skouris in Wahrnehmung der Aufgaben des Präsidenten der Sechsten Kammer sowie der Richter C. Gulmann (Berichterstatter), J.-N. Cunha Rodrigues, J.-P. Puissochet und R. Schintgen,

Generalanwalt: F. G. Jacobs,
Kanzler: M.-F. Contet, Hauptverwaltungsrätin,

unter Berücksichtigung der schriftlichen Erklärungen

— der Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, vertreten durch I. Dodds-Smith und R. Hughes, Solicitors, D. Anderson, QC, und J. Stratford, Barrister,

— der SangStat UK Ltd und der Imtix-SangStat UK Ltd, vertreten durch T. Cook und J. Mutimear, Solicitors,

— der Regierung des Vereinigten Königreichs, vertreten durch J. E. Collins als Bevollmächtigten, P. Sales, Barrister, und R. Singh, QC,

— der dänischen Regierung, vertreten durch J. Molde als Bevollmächtigten,

— der französischen Regierung, vertreten durch G. de Bergues und R. Loosli-Surrans als Bevollmächtigte,

— der portugiesischen Regierung, vertreten durch L. I. Fernandes als Bevollmächtigten,

— der Kommission der Europäischen Gemeinschaften, vertreten durch H. C. Støvlbæk und R. Wainwright als Bevollmächtigte,

aufgrund des Sitzungsberichts,

nach Anhörung der mündlichen Ausführungen der Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, der SangStat UK Ltd und der Imtix-SangStat (UK) Ltd, der Regierung des Vereinigten Königreichs, vertreten durch K. Manji als Bevollmächtigten und durch P. Sales, der dänischen Regierung, der niederländischen Regierung, vertreten durch J. G. M. van Bakel als Bevollmächtigte, und der Kommission, vertreten durch H. C. Støvlbæk und M. Shotter als Bevollmächtigte, in der Sitzung vom 7. November 2002,

nach Anhörung der Schlussanträge des Generalanwalts in der Sitzung vom 23. Januar 2003

folgendes

Urteil

1 Der Court of Appeal (England and Wales) (Civil Division) hat mit Beschluss vom 22. Februar 2001, beim Gerichtshof eingegangen am 5. März 2001, gemäß Artikel 234 EG sechs Fragen nach der Auslegung von Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a der Richtlinie 65/65/EWG des Rates vom 26. Januar 1965 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneimittel (ABl. 1965, Nr. 22, S. 369) in der Fassung der Richtlinien 87/21/EWG des Rates vom 22. Dezember 1986 (ABl. 1987, L 15, S. 36), 89/341/EWG des Rates vom 3. Mai 1989 (ABl. L 142, S. 11) und 93/39/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 (ABl. L 214, S. 22) (im Folgenden: Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung) zur Vorabentscheidung vorgelegt.

2 Diese Fragen stellen sich in einem Rechtsstreit zwischen der Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (im Folgenden: Novartis) und The Medicines Control Agency (Arzneimittelkontrollbehörde, im Folgenden: MCA) über die Erteilung zweier Genehmigungen für das Inverkehrbringen (im Folgenden: Genehmigungen) eines Arzneimittels durch die MCA.

Rechtlicher Rahmen

3 Nach Artikel 3 der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung ist die Erteilung einer Genehmigung notwendige Voraussetzung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels in einem Mitgliedstaat.

4 Artikel 4 dieser Richtlinie bestimmt:

„Die Genehmigung für das Inverkehrbringen nach Artikel 3 ist von der für das Inverkehrbringen verantwortlichen Person bei der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats zu beantragen.

...

Dem Antrag sind folgende Angaben und Unterlagen beizufügen:

...

8. Ergebnisse von Versuchen:

— physikalisch-chemischer, biologischer oder mikrobiologischer Art;

— pharmakologischer und toxikologischer Art;

— ärztlicher oder klinischer Art.

Unbeschadet des Rechtsschutzes des gewerblichen und kommerziellen Eigentums gilt jedoch Folgendes:

a) Der Antragsteller ist nicht verpflichtet, die Ergebnisse der pharmakologischen und toxikologischen Versuche oder die Ergebnisse der ärztlichen oder klinischen Versuche vorzulegen, wenn er entweder nachweisen kann,

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

...

iii) oder dass das Arzneimittel 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; dieser Zeitraum wird auf zehn Jahre verlängert, wenn es sich um ein technologisch hochwertiges Arzneimittel im Sinne von Teil A des Anhangs der Richtlinie 87/22/EWG oder um ein Arzneimittel im Sinne von Teil B des Anhangs der genannten Richtlinie handelt, bei dem das in Artikel 2 derselben Richtlinie vorgesehene Verfahren angewandt wurde; ferner kann ein Mitgliedstaat 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. Die Mitgliedstaaten können davon absehen, den genannten Zeitraum von sechs Jahren über den Zeitpunkt hinaus zu verlängern, zu dem ein Patent zum Schutz des ursprünglichen Erzeugnisses abläuft.

Ist jedoch das Arzneimittel zu einem anderen therapeutischen Zweck bestimmt oder muss es 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.

b) ...“

5 Die in Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a Ziffern i bis iii der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung vorgesehenen Verfahren werden gemeinhin als „abgekürzte Verfahren“ bezeichnet. Das besondere Genehmigungsverfahren nach Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a letzter Unterabsatz (im Folgenden: Vorbehaltsklausel) ist ein so genanntes hybrides abgekürztes Verfahren.

6 Das Vereinigte Königreich hat von der den Mitgliedstaaten durch Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung eingeräumten Möglichkeit Gebrauch gemacht und die dort genannte Frist auf zehn Jahre verlängert.

7 Schließlich sieht Artikel 5 der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung vor:

„Die Genehmigung nach Artikel 3 wird versagt, wenn sich nach Prüfung der in Artikel 4 aufgeführten Angaben und Unterlagen ergibt, entweder dass das Arzneimittel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädlich ist oder dass ihre therapeutische Wirksamkeit fehlt oder vom Antragsteller unzureichend begründet ist oder dass das Arzneimittel nicht die angegebene Zusammensetzung nach Art und Menge aufweist.

Die Genehmigung wird auch dann versagt, wenn die Angaben und Unterlagen zur Stützung des Antrags nicht den Bestimmungen des Artikels 4 entsprechen."

Das Ausgangsverfahren und die Vorlagefragen

8 Die Erzeugnisse Sandimmun, Neoral, SangCya und Acceptine sind Immunsuppressiva, die den Wirkstoff Cyclosporin enthalten. Sandimmun und Neoral sind Erzeugnisse von Novartis. Die Erzeugnisse SangCya und Acceptine, die im Rahmen des vorliegenden Verfahrens als identisch betrachtet werden können (im Folgenden gemeinsam: SangCya), werden von der SangStat UK Ltd und der Imtix-SangStat UK Ltd (im Folgenden gemeinsam: SangStat) hergestellt.

9 Cyclosporin wird hauptsächlich dazu verwendet, die Abstoßung von Organen oder von Gewebe in der Transplantationschirurgie zu verhindern. Es wird auch bei der Behandlung von Autoimmunkrankheiten einschließlich schwerer Psoriasis, schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, schwerer Nephrose und Ekzemen eingesetzt.

10 Sandimmun, Neoral und SangCya werden dem Patienten oral verabreicht. Sie werden in fertiger Form als Lösung angeboten. Der Patient nimmt sie in einem Getränk ein. Es gibt jedoch Unterschiede zwischen den Erzeugnissen. Werden sie zum Zweck der Verabreichung an den Patienten verdünnt, so reagieren sie unterschiedlich. Während Sandimmun in wässriger Umgebung eine Makroemulsion bildet, bildet Neoral eine Mikroemulsion, und SangCya unterliegt einem Nanodispersionprozess. Dies beeinflusst ihre Bioverfügbarkeit, d. h. die Geschwindigkeit und den Umfang ihrer Resorption im Körper und ihrer Beförderung zum Wirkort.

11 Die Bioverfügbarkeit ist wichtig, da Cyclosporin über eine geringe therapeutische Breite (Dosierungsgrenze, innerhalb deren die klinische Wirksamkeit mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil beobachtet wird) verfügt. Ist der Cyclosporin-Blutspiegel eines Transplantationspatienten zu niedrig, so wächst die Gefahr einer akuten und chronischen Organabstoßung. Umgekehrt besteht, wenn der Spiegel zu hoch ist, die Gefahr einer Verschlechterung der Nierenfunktion, und das Immunsystem des Patienten kann unterdrückt werden. Der Patient kann so opportunistische Infektionen und unter Umständen ein Lymphom entwickeln. Bei allen Erzeugnissen wird der jeweilige Cyclosporin-Blutspiegel des Patienten nach Verabreichung einer Initialdosis in der empfohlenen Höhe überwacht, so dass die Erhaltungsdosis, die dem Patienten langfristig verabreicht werden muss, so eingestellt werden kann, dass gewährleistet ist, dass sich der Spiegel innerhalb der therapeutischen Breite hält.

12 Sandimmun war das erste Cyclosporinerzeugnis, das in der Gemeinschaft zugelassen wurde. Es wurde 1983 genehmigt, nachdem die Sandoz Pharmaceuticals UK Ltd, nunmehr Novartis, sämtliche nach der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung erforderlichen Unterlagen vorgelegt hatte. Seit der Erteilung der ersten Genehmigung für Sandimmun in der Gemeinschaft sind somit über zehn Jahre verstrichen, und der zehn Jahre dauernde Datenschutz, der Novartis nach der Richtlinie gewährt wurde, ist abgelaufen. Der Patentschutz für Sandimmun ist ebenfalls abgelaufen.

13 Zur Überwindung der Resorptions- und Verabreichungsprobleme begann Novartis mit der Forschung und Entwicklung im Hinblick auf die Herstellung eines Arzneimittels auf der Grundlage von Cyclosporin, das wirksamer sein sollte als Sandimmun.

14 So entwickelte Novartis Neoral und ließ dessen Cyclosporinformel patentieren. Die erste Genehmigung für das Inverkehrbringen von Neoral in der Gemeinschaft wurde am 3. Mai 1994 in Deutschland erteilt. Im Vereinigten Königreich wurde am 29. März 1995 eine Genehmigung erteilt. Der an die MCA gerichtete Antrag in Form eines hybriden abgekürzten Antrags verwies nach Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer i der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung mit Zustimmung der verantwortlichen Person auf die Daten zu Sandimmun. Dieser Antrag enthielt jedoch gemäß der Vorbehaltsklausel auch Daten aus weiteren klinischen Studien und Versuchen, da Neoral in verschiedener Hinsicht vom Referenzerzeugnis abwich. Die für Neoral genehmigten Indikationen umfassten alle Indikationen, die für Sandimmun genehmigt worden waren. Seit Januar 1997 ist Neoral u. a. für die Behandlung der steroidabhängigen oder steroidresistenten Nephrose bei Erwachsenen und Kindern zugelassen. Sandimmun und Neoral sind beide auf dem britischen Markt vertreten, doch macht Sandimmun im Vergleich zu Neoral nur einen kleinen prozentualen Anteil des gesamten Marktes für Cyclosporin aus.

15 Neoral wird in der Blutbahn des Patienten schneller und beständiger resorbiert als Sandimmun. Der Einfluss einer gleichzeitigen Nahrungsaufnahme sowie weiterer veränderlicher Faktoren ist bei Neoral im Vergleich zu Sandimmun erheblich verringert. Versuche haben ergeben, dass die Bioverfügbarkeit von Neoral ungefähr 29 % höher ist als diejenige von Sandimmun.

16 Am 27. Januar 1999 erteilte die MCA SangStat im hybriden abgekürzten Verfahren nach Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung zwei Genehmigungen für das Inverkehrbringen von SangCya. Das Referenzerzeugnis war Sandimmun, das im Unterschied zu Neoral seit über zehn Jahren in der Gemeinschaft zugelassen war.

17 SangCya, das nicht als Kopie von Sandimmun oder Neoral entwickelt wurde, ist nicht identisch mit Neoral. Es wird durch Patentanträge und in den USA erteilte Patente geschützt.

18 SangStat nahm in ihren Antrag Daten auf, um die Superbioverfügbarkeit von SangCya im Vergleich zu Sandimmun und die wesentliche Gleichheit dieser Erzeugnisse darzutun. Dem Antrag lagen auch Studien bei, die die Bioäquivalenz von SangCya und des in den USA vermarkteten Neoral aufzeigten.

19 Bei der Erteilung der Genehmigungen für SangCya stützte sich die MCA auch auf Daten, die Novartis zur Begründung ihres Antrags für Neoral vorgelegt hatte.

20 Das nationale Gerichtsverfahren bezieht sich auf die Genehmigungen, die die MCA SangStat am 27. Januar 1999 für SangCya erteilt hat. Die Klage von Novartis, die einen Antrag auf gerichtliche Überprüfung dieser Genehmigungen gestellt hatte, wurde abgewiesen.

21 Novartis legte Rechtsmittel beim Court of Appeal ein und beantragte, die streitigen Genehmigungen aufzuheben. Zur Begründung ihres Rechtsmittels trug Novartis vor, die MCA habe

a) rechtswidrig auf die Unterlagen zu Neoral Bezug genommen (Frage der Bezugnahme);

b) zu Unrecht festgestellt, dass SangCya Sandimmun im Wesentlichen gleiche, und SangStat damit ungeachtet der fehlenden Bioäquivalenz mit Sandimmun von dem Nachweis befreit, dass ihr Erzeugnis sicher sei (Frage der wesentlichen Gleichheit);

c) im Hinblick auf das Genehmigungsverfahren gegen das Verbot der Diskriminierung zwischen Novartis und SangStat verstoßen (Frage der Nichtdiskriminierung).

22 Die MCA machte geltend, dass

a) sie berechtigt sei, sich bei der Prüfung, ob ein Erzeugnis, für das eine Genehmigung beantragt worden sei, sicher sei, auf alle ihr vorliegenden Informationen zu stützen;

b) Fragen der wesentlichen Gleichheit ihrer Natur nach Sachfragen sowie Fragen des Grades und der Ansicht von Experten und damit Sache der zuständigen nationalen Behörden seien, die bei der Beurteilung von Fragen wie derjenigen, ob zwei Erzeugnisse die gleiche Darreichungsform hätten, über einen Ermessensspielraum verfügten, und dass für den Nachweis der wesentlichen Gleichheit jedenfalls nicht zwangsläufig Bioäquivalenz erforderlich sei;

c) der Grundsatz der Nichtdiskriminierung nicht verletzt sei, da sich Novartis und SangStat nicht in einer vergleichbaren Lage befänden und es jedenfalls objektive und vernünftige Gründe für eine Unterscheidung zwischen ihnen gebe.

23 Der Court of Appeal (England and Wales) (Civil Division) hat daher das Verfahren ausgesetzt und dem Gerichtshof folgende Fragen zur Vorabentscheidung vorgelegt:

1. Ist eine zuständige nationale Behörde bei der Behandlung eines Antrags auf Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen eines neuen Erzeugnisses (C) gemäß Artikel 4 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65, wobei als Referenzerzeugnis ein Erzeugnis (A) herangezogen wird, das vor mehr als sechs/zehn Jahren zugelassen worden ist, berechtigt, ohne Zustimmung der für das Inverkehrbringen verantwortlichen Person 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 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 Genehmigung für das Inverkehrbringen 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?

3. a) Gilt Artikel 4 Nummer 8 Buchstabe a letzter Unterabsatz der Richtlinie 65/65 („Vorbehaltsklausel") nur für Anträge gemäß Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii oder auch für Anträge gemäß Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer i?

   b) Ist wesentliche Gleichheit eine Voraussetzung für das Gebrauchmachen von der Vorbehaltsklausel?

4. Können Erzeugnisse, die nicht bioäquivalent sind, überhaupt im Wesentlichen gleich im Sinne von Artikel 4 Nummer 8 Buchstabe a Ziffern i und iii der Richtlinie 65/65 sein, und, bejahendenfalls, unter welchen Umständen?

5. Was bedeutet der Begriff der Darreichungsform, wie ihn der Gerichtshof in seinem Urteil in der Rechtssache C-368/96, Generics, verwendet hat? Haben

insbesondere zwei Erzeugnisse die gleiche Darreichungsform, wenn sie dem Patienten in Form einer Lösung verabreicht werden, die zu einer Makroemulsion, einer Mikroemulsion oder einer Nanodispersion verdünnt wurde?

6. Steht es im Einklang mit dem von einer zuständigen nationalen Behörde, die mit hybriden Anträgen für Genehmigungen für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 4 Nummer 8 Buchstabe a der Richtlinie 65/65 befasst ist und dabei auf das Erzeugnis A für zwei Erzeugnisse Bezug nimmt, von denen keines dem Erzeugnis A bioäquivalent ist, zu beachtenden allgemeinen Diskriminierungsverbot, wenn sie

   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 des Erzeugnisses 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?

Vorbemerkungen

24 Nach Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung ist der Antragsteller nicht verpflichtet, die Ergebnisse der pharmakologischen und toxikologischen sowie der ärztlichen oder klinischen Versuche vorzulegen, wenn nachgewiesen wird, dass ein Arzneimittel im Wesentlichen einem Erzeugnis gleicht, das seit mindestens sechs oder zehn Jahren in der Gemeinschaft zugelassen und in dem Mitgliedstaat, in dem der Antrag

gestellt wird, in den Verkehr gebracht ist. In Unterabsatz 2 dieser Bestimmung heißt es: „Ist jedoch das Arzneimittel zu einem anderen therapeutischen Zweck bestimmt oder muss es 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."

25 Im Ausgangsrechtsstreit geht es insbesondere um die Frage, ob die MCA nach dieser Bestimmung berechtigt war, SangStat von der Vorlage dieser Ergebnisse zu befreien und sich auf die Ergebnisse zu stützen, die Novartis in den Zulassungsverfahren für Sandimmun und Neoral vorgelegt hatte.

26 Bei dieser Frage sind folgende Gesichtspunkte zu berücksichtigen:

— Neoral und SangCya sind nicht bioäquivalent, da ihre Bioverfügbarkeit unterschiedlich ist;

— Neoral war seit weniger als zehn Jahren zugelassen;

— Neoral ist eine Weiterentwickung von Sandimmun, und Novartis hatte die Genehmigung für Neoral nach dem hybriden abgekürzten Verfahren erhalten.

27 Die Vorlagefragen gehen insbesondere dahin, ob die Befreiung von der Vorlage der pharmakologischen und toxikologischen sowie der ärztlichen oder klinischen Unterlagen, wie sie in Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung in Verbindung mit der Vorbehaltsklausel

vorgesehen ist, unter diesen Umständen auch gilt oder ob die von Novartis im Neoral-Genehmigungsverfahren vorgelegten Unterlagen einer neuen Schutzfrist von sechs oder zehn Jahren unterliegen, so dass SangStat sie im Rahmen der Prüfung des Genehmigungsantrags für SangCya nicht verwenden darf.

28 In seinem Urteil vom 3. Dezember 1998 in der Rechtssache C-368/96 (Generics [UK] u. a., Slg. 1996, I-7967) hat der Gerichtshof Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung ausgelegt und dabei insbesondere festgestellt, dass

— ein Zweitantragsteller, der für ein bestimmtes Erzeugnis eine Zulassung begehrt, durch das nach dieser Bestimmung eingeführte abgekürzte Verfahren die Zeit und die Kosten sparen kann, die erforderlich sind, um die pharmakologischen, toxikologischen sowie ärztlichen oder klinischen Daten zu sammeln. Außerdem lässt sich damit entsprechend der vierten Begründungserwägung der Richtlinie 87/21 aus Gründen des Gemeinwohls vermeiden, dass Versuche an Menschen oder am Tier ohne zwingende Notwendigkeit durchgeführt werden (Urteil Generics [UK] u. a., Randnr. 4);

— im Rahmen des abgekürzten Verfahrens daher an die Stelle der Verpflichtung zur Durchführung der pharmakologischen, toxikologischen sowie ärztlichen oder klinischen Versuche die Verpflichtung tritt, nachzuweisen, dass die Arzneispezialität einer seit mindestens sechs oder zehn Jahren in der Gemeinschaft zugelassenen und im Antragsmitgliedstaat in Verkehr gebrachten Arzneispezialität bis zu einem solchen Grad entspricht, dass sie sich von dieser in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit nicht erheblich unterscheidet, und sie somit im Wesentlichen dem bereits zugelassenen Erzeugnis gleicht (Urteil Generics [UK] u. a., Randnr. 24);

— eine Arzneispezialität im Wesentlichen einer originalen Arzneispezialität im Sinne des Artikels 4 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung 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 (Urteil Generics [UK] u. a., Randnr. 36);

— eine Arzneispezialität, die im Wesentlichen einem Erzeugnis gleicht, das seit mindestens sechs oder zehn Jahren in der Gemeinschaft zugelassen und im Antragsmitgliedstaat in Verkehr gebracht ist, im abgekürzten Verfahren für alle therapeutischen Indikationen zugelassen werden kann, die für dieses Erzeugnis bereits zugelassen sind, auch wenn weitere therapeutische Indikationen seit weniger als sechs oder zehn Jahren zugelassen sind (Urteil Generics [UK] u. a., Randnr. 53). Insoweit hat der Gerichtshof festgestellt, dass es Sache des Gemeinschaftsgesetzgebers ist, in dem harmonisierten Bereich, um den es in der vorliegenden Rechtssache geht, gegebenenfalls Maßnahmen zur Verstärkung des Schutzes von Innovationsunternehmen zu treffen (Urteil Generics [UK] u. a., Randnr. 52).

29 Ferner hat der Court of Appeal im Vorlagebeschluss zu Recht darauf hingewiesen, dass die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats bei der Entscheidung über einen Genehmigungsantrag prüfen muss, ob das Arzneimittel sicher und wirksam ist, und dass es dieser Behörde deshalb freisteht, sämtliche ihr vorliegenden Daten unabhängig von deren Quelle zu berücksichtigen, soweit diese Daten die Schädlichkeit des Erzeugnisses oder seine unzureichende Wirksamkeit belegen.

30 Wie es nämlich in der ersten Begründungserwägung der Richtlinie *65/65* in geänderter Fassung heißt, müssen alle Rechts- und Verwaltungsvorschriften auf dem Gebiet der Herstellung und des Vertriebs von Arzneispezialitäten in erster Linie dem Schutz der öffentlichen Gesundheit dienen.

31 Demnach ist eine Genehmigung nach Artikel 5 Absatz 1 der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung u. a. dann zu versagen, wenn sich aus den der zuständigen Behörde vorliegenden Daten ergibt, dass das Arzneimittel schädlich oder nicht wirksam ist. Die Behörde ist selbstverständlich nicht daran gehindert, ihre Ablehnung auf Daten zu stützen, die von anderen Antragstellern vorgelegt worden sind, auch wenn es sich um nach Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung geschützte Daten handelt.

32 Der Gerichtshof hält es für angebracht, erstens die vierte und die fünfte Frage, zweitens die dritte Frage, drittens die erste und die zweite Frage und schließlich die sechste Frage zu beantworten.

Zur vierten und zur fünften Frage

Zur vierten Frage

33 Nach Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung in der Auslegung des Gerichtshofes kann ein Arzneimittel nicht als ein im Wesentlichen dem Originalarzneimittel gleichend angesehen werden, wenn es nicht die Kriterien der gleichen qualitativen und quantitativen Zusammensetzung an Wirkstoffen, der gleichen Darreichungsform und der Bioäquivalenz erfüllt (vgl. Urteil Generics [UK] u. a., Randnrn. 36 et 37).

34 So verhält es sich auch bei Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer i der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung. Die beiden abgekürzten Verfahren unterscheiden sich nämlich nur dadurch, dass die Berechtigung, die mit dem Zulassungsantrag des Referenzarzneimittels vorgelegten pharmakologischen,

toxikologischen sowie ärztlichen oder klinischen Unterlagen heranzuziehen, im einen Verfahren von der Zustimmung der für das Inverkehrbringen dieses Arzneimittels verantwortlichen Person und im anderen vom Ablauf von sechs oder zehn Jahren seit der Zulassung dieses Arzneimittels abhängt.

35 Auf die vierte Frage ist daher zu antworten, dass Erzeugnisse nicht als im Wesentlichen gleich im Sinne des Artikels 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer i oder iii der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung angesehen werden können, wenn sie nicht bioäquivalent sind.

Zur fünften Frage

36 Der Begriff der Darreichungsform wird weder in der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung noch in den zur Zeit der Ereignisse des Ausgangsverfahrens geltenden allgemeinen arzneimittelrechtlichen Gemeinschaftsvorschriften definiert.

37 In der Liste der Standardbegriffe des im Rahmen des Europarats erarbeiteten Europäischen Arzneibuchs wird die Darreichungsform als Verbindung der Form, in der das Arzneimittel vom Hersteller aufgemacht wird, mit der Form, in der es eingenommen wird, einschließlich der physikalischen Form, definiert.

38 Nach dem Anhang der Richtlinie 91/507/EWG der Kommission vom 19. Juli 1991 zur Änderung des Anhangs der Richtlinie 75/318/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneispezialitäten (ABl. L 270, S. 32) müssen die Antragsteller für eine Genehmigung die nach Artikel 4 der

Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung vorzulegenden Angaben und Unterlagen in bestimmter Beziehung nach den Hinweisen im Europäischen Arzneibuch zusammenstellen. So heißt es in Teil 2 unter Buchstabe E Nummer 1 dieses Anhangs u. a., dass die Bestimmungen der Monografien für pharmazeutische Formen des Europäischen Arzneibuchs für alle darin aufgeführten Erzeugnisse gelten.

39 Die Liste der Standardbegriffe des Europäischen Arzneibuchs ist daher geeignet, nützliche Kriterien für die Definition des Begriffes der Darreichungsform eines Arzneimittels für die Prüfung der Frage, ob sich die betreffenden Arzneimittel im Wesentlichen gleichen, vorzugeben.

40 Folglich ist dabei auf die Form, in der das Arzneimittel vom Hersteller aufgemacht wird, und auf die Form, in der es eingenommen wird, einschließlich der physikalischen Form abzustellen.

41 Sandimmun, Neoral und SangCya werden in Form einer Lösung angeboten, die für die Verabreichung an den Patienten mit einem Getränk verdünnt wird. Dass diese drei Erzeugnisse nach ihrer Verdünnung eine Makroemulsion, eine Mikroemulsion oder eine Nanodispersion bilden, sagt zwar etwas über ihre Einnahmeform aus, schließt es aber nicht aus, bei der Prüfung der Frage, ob sie sich im Sinne des Artikels 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer i oder iii der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung im Wesentlichen gleichen, davon auszugehen, dass sie die gleiche Darreichungsform haben, sofern die Unterschiede in der Einnahmeform, wie die Regierung des Vereinigten Königreichs und die Kommission vortragen, wissenschaftlich nicht erheblich sind.

42 Auf die fünfte Frage ist daher zu antworten, dass für die Bestimmung der Darreichungsform eines Arzneimittels im Rahmen des Verfahrens nach Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer i oder iii der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung auf die Form, in der das Arzneimittel vom Hersteller aufgemacht wird, und die Form, in der es eingenommen wird, einschließlich der physikalischen Form abzustellen ist. In diesem Rahmen ist bei Arzneimitteln wie denen des Ausgangsverfahrens, die als eine für die Verabreichung an den Patienten mit einem Getränk zu verdünnende Lösung angeboten werden und nach Verdünnung eine Makroemulsion, eine Mikroemulsion oder eine Nanodispersion bilden, davon auszugehen, dass sie dieselbe Darreichungsform haben, sofern die Unterschiede bei der Einnahmeform wissenschaftlich nicht erheblich erscheinen.

Zur dritten Frage

Zum ersten Teil der dritten Frage

43 SangStat und Novartis, die französische Regierung und die Regierung des Vereinigten Königreichs machen geltend, dass die Vorbehaltsklausel nicht nur für Anträge nach Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii, sondern auch für solche nach Nummer 8 Buchstabe a Ziffer i dieser Bestimmung gelte.

44 Dieser These ist zuzustimmen.

45 Der Unterschied zwischen diesen beiden abgekürzten Verfahren, wie er in Randnummer 34 des vorliegenden Urteils dargelegt ist, kann es nämlich nicht rechtfertigen, dass das in der Vorbehaltsklausel vorgesehene hybride abgekürzten Verfahrens auf den Fall des Artikels 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung beschränkt wird.

46 Insoweit ist daran zu erinnern, dass es nach der vierten Begründungserwägung der Richtlinie 87/21 aus Gründen des Gemeinwohls zu vermeiden ist, Versuche an Menschen oder am Tier ohne zwingende Notwendigkeit durchzuführen. Ist es aber aus ethischer und wissenschaftlicher Sicht unangebracht, sämtliche Versuche für einen Antrag zu wiederholen, der im Übrigen allen in Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung aufgestellten Kriterien genügt, so ist es auch unangebracht, diese Versuche für einen Antrag zu wiederholen, der im Übrigen den Kriterien nach Ziffer i dieser Bestimmung genügt.

47 Auf den ersten Teil der dritten Frage ist daher zu antworten, dass die Vorbehaltsklausel, d. h. das hybride abgekürzte Verfahren nach Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a letzter Unterabsatz der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung, für Genehmigungsanträge nach Nummer 8 Buchstabe a Ziffern i und iii dieser Bestimmung gilt.

Zum zweiten Teil der dritten Frage

48 SangStat, die dänische Regierung, die Regierung des Vereinigten Königreichs sowie die Kommission tragen vor, der Rückgriff auf die Vorbehaltsklausel sei nicht auf die Fälle beschränkt, in denen das Arzneimittel, für das eine Genehmigung beantragt werde, im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Erzeugnis gleiche.

49 Insoweit ist darauf hinzuweisen, dass die wesentliche Gleichheit zwischen dem Arzneimittel, für das eine Genehmigung beantragt wird, und dem Referenzarzneimittel schon nach dem Wortlaut des Artikels 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung in Bezug auf das abgekürzte Verfahren in Verbindung mit der Vorbehaltsklausel, wie die Kommission vorträgt, den Ausgangspunkt für die Anwendung der Vorbehaltsklausel darstellt.

50 So betrifft der Fall der Vorbehaltsklausel, in dem sich das neue Arzneimittel von dem Referenzarzneimittel nur durch seine therapeutischen Indikationen unterscheidet, im Wesentlichen gleiche, d. h. solche Arzneimittel, die die gleiche qualitative und quantitative Zusammensetzung an Wirkstoffen sowie die gleiche Darreichungsform haben und das Kriterium der Bioäquivalenz erfüllen (vgl. Urteil Generics [UK] u. a., Randnrn. 36 und 42).

51 Wie SangStat, die dänische Regierung, die Regierung des Vereinigten Königreichs und die Kommission vorgetragen haben, gilt dies aber nicht für ein Arzneimittel, das auf anderem Wege oder in anderer Dosierung als das Referenzarzneimittel verabreicht wird, da es im Allgemeinen nicht die gleiche Bioverfügbarkeit wie das Referenzarzneimittel hat und beide Arzneimittel somit nicht bioäquivalent sind.

52 Könnte also von der Vorbehaltsklausel nur dann Gebrauch gemacht werden, wenn das betreffende Arzneimittel dem Referenzarzneimittel im Wesentlichen gliche und beide somit u. a. bioäquivalent wären, so würde sich die Vorbehaltsklausel bei Arzneimitteln, die auf anderem Wege oder in anderer Dosierung als bereits im Handel befindliche Arzneimittel verabreicht werden, als weitgehend wirkungslos erweisen.

53 Im Übrigen ist in der 1993 von der Kommission veröffentlichten Mitteilung an Personen, die eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von für den menschlichen Gebrauch bestimmten Arzneimitteln in den Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaft beantragen, ausdrücklich vorgesehen, dass die Vorbehaltsklausel auch dann Anwendung finden kann, wenn das neue Arzneimittel bei einem Vergleich mit dem Referenzarzneimittel nicht den strengen Kriterien der wesentlichen Gleichheit genügt.

54 Ist das neue Arzneimittel auf anderem Wege oder in anderer Dosierung als das Referenzarzneimittel zu verabreichen, so dient die nach der Vorbehaltsklausel für den Antragsteller bestehende Verpflichtung, die Ergebnisse der pharmakologi-

schen, toxikologischen sowie ärztlichen oder klinischen Versuche vorzulegen, dem Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels (in diesem Sinne Urteil Generics [UK] u. a., Randnr. 23).

55 Nach alledem ist auf den zweiten Teil der dritten Frage zu antworten, dass ein Antrag auf Genehmigung eines Arzneimittels nach der Vorbehaltsklausel unter Bezugnahme auf ein zugelassenenes Arzneimittel gestellt werden kann, sofern das Arzneimittel, für das die Genehmigung beantragt wird, im Wesentlichen dem zugelassenen Arzneimittel gleicht, gegebenenfalls mit Ausnahme eines oder mehrerer der in der Vorbehaltsklausel genannten Unterschiede.

Zur ersten und zur zweiten Frage

56 Mit diesen beiden Fragen, die zusammen zu prüfen sind, möchte das vorlegende Gericht im Wesentlichen wissen, ob die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats bei der Prüfung eines nach Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung unter Bezugnahme auf ein seit mehr als sechs oder zehn Jahren zugelassenes Erzeugnis A gestellten Antrags auf Genehmigung eines neuen Erzeugnisses C berechtigt ist, im Hinblick auf die Erteilung der Genehmigung ohne Zustimmung der für das Inverkehrbringen verantwortlichen Person Daten heranzuziehen, die für ein in den letzten sechs oder zehn Jahren nach dem hybriden abgekürzten Verfahren des Artikels 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung unter Bezugnahme auf das Erzeugnis A zugelassenes Erzeugnis B vorgelegt worden sind, wenn diese Daten aus den Ergebnissen klinischer Versuche bestehen, die vorgelegt wurden, um zu belegen, dass das Erzeugnis B sicher ist, obwohl es im Vergleich zu Erzeugnis A bei Verabreichung in der gleichen Dosis superbioverfügbar ist.

57 Es ist daran zu erinnern, dass derjenige, der die Zulassung eines Arzneimittels beantragt, das im Wesentlichen einem Arzneimittel gleicht, das seit mindestens sechs oder zehn Jahren in der Gemeinschaft zugelassen und im Antragsmitglied-

staat in Verkehr gebracht ist, nach Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung für keine der therapeutischen Indikationen, auf die sich die Unterlagen über das Originalarzneimittel beziehen, einschließlich der seit weniger als zehn oder sechs Jahren zugelassenen, pharmakologische und toxikologische sowie ärztliche oder klinische Unterlagen vorzulegen braucht (in diesem Sinne Urteil Generics [UK] u. a., Randnrn. 43 und 44).

58 Die pharmakologischen und toxikologischen sowie ärztlichen oder klinischen Unterlagen bezüglich der neuen therapeutischen Indikationen eines bereits zugelassenen Arzneimittels unterliegen daher keiner neuen Schutzfrist von sechs oder zehn Jahren.

59 Das Gleiche gilt für die pharmakologischen und toxikologischen sowie ärztlichen oder klinischen Unterlagen, die für ein Arzneimittel vorgelegt werden, das auf anderem Wege oder in anderer Dosierung als andere im Handel befindliche Arzneimittel zu verabreichen ist.

60 In Hinblick auf die Vorbehaltsklausel stellt ein solches Arzneimittel nämlich ebenso wie ein Arzneimittel, das für einen anderen therapeutischen Zweck bestimmt ist, eine Weiterentwicklung des Original- oder Referenzarzneimittels dar.

61 Unerheblich ist in diesem Zusammenhang die Tatsache, dass ein Arzneimittel, das auf anderem Wege oder in anderer Dosierung als das Referenzarzneimittel zu verabreichen ist, im Unterschied zu einem Arzneimittel, das für einen anderen therapeutischen Zweck als das Referenzarzneimittel bestimmt ist, im Allgemeinen, wie in Randnummer 51 des vorliegenden Urteils ausgeführt, nicht allen Kriterien der wesentlichen Gleichheit genügt.

62 Insoweit ist darauf hinzuweisen, dass der Umstand, dass das Erzeugnis, das eine Weiterentwicklung des Referenzarzneimittel darstellt, sämtliche Kriterien der wesentlichen Gleichheit im Vergleich zu diesem erfüllt, nicht notwendig mit den Kosten oder den Schwierigkeiten dieser Weiterentwicklung in Zusammenhang steht.

63 Wäre derjenige, der die Zulassung eines Arzneimittels beantragt, nur dann berechtigt, auf die pharmakologischen und toxikologischen sowie ärztlichen oder klinischen Unterlagen über die Erzeugnisse, die eine Weiterentwicklung des Referenzarzneimittel darstellen, Bezug zu nehmen, wenn sämtliche Kriterien der wesentlichen Gleichheit erfüllt sind, so wäre er außerdem weitgehend daran gehindert, sich in solchen Fällen auf diese Unterlagen zu beziehen, in denen diese Erzeugnisse auf anderem Wege oder in anderer Dosierung als das Referenzarzneimittel verabreicht werden müssen, während eine solche Bezugnahme zulässig wäre, wenn das Erzeugnis für einen anderen therapeutischen Zweck bestimmt ist als das Referenzarzneimittel.

64 Derjenige, der die Zulassung eines Arzneimittels beantragt, kann daher auf diese Unterlagen Bezug nehmen, wenn die aus dem Referenzarzneimittel entwickelten Arzneimittel im Wesentlichen dem Referenzarzneimittel gleichen, gegebenenfalls mit Ausnahme des Verabreichungsweges oder der Dosierung.

65 Gleicht das aus dem Referenzarzneimittel A entwickelte Erzeugnis B dem Arzneimittel A im Wesentlichen, mit Ausnahme seiner Bioverfügbarkeit, wobei dieser Unterschied aber nicht auf einen anderen Verabreichungsweg oder eine andere Dosierung zurückzuführen ist, so kann derjenige, der die Zulassung des Erzeugnisses C beantragt, auf die Unterlagen zum Erzeugnis B Bezug nehmen.

66 Kann nämlich, wie in Randnummer 64 des vorliegenden Urteils ausgeführt, derjenige, der die Zulassung des Erzeugnisses C beantragt, auf die pharmakologi-

schen und toxikologischen sowie ärztlichen oder klinischen Unterlagen zum Erzeugnis B Bezug nehmen, das aus dem Referenzarzneimittel A entwickelt worden ist und diesem im Wesentlichen gleicht, gegebenenfalls mit Ausnahme des Verabreichungsweges oder der Dosierung, wobei die Unterschiede in diesen beiden Punkten im Allgemeinen bedeuten, dass die Erzeugnisse A und B nicht bioäquivalent sind (vgl. Randnummer 51 des vorliegenden Urteils), so muss er dies erst recht tun können, wenn sich die Erzeugnisse A und B nur hinsichtlich ihrer Bioverfügbarkeit unterscheiden, ihr Verabreichungsweg und ihre Dosierung aber gleich sind.

67 Daraus folgt, dass die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats bei der Prüfung eines nach Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung unter Bezugnahme auf ein seit mehr als sechs oder zehn Jahren zugelassenes Erzeugnis A gestellten Antrags auf Genehmigung eines neuen Erzeugnisses C berechtigt ist, im Hinblick auf die Erteilung der Genehmigung ohne Zustimmung der für das Inverkehrbringen verantwortlichen Person Daten heranzuziehen, die für ein in den letzten sechs oder zehn Jahren nach dem hybriden abgekürzten Verfahren des Artikels 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung unter Bezugnahme auf das Erzeugnis A zugelassenes Erzeugnis B vorgelegt worden sind, wenn diese Daten aus den Ergebnissen klinischer Versuche bestehen, die vorgelegt wurden, um zu belegen, dass das Erzeugnis B sicher ist, auch wenn es im Vergleich zu Erzeugnis A bei Verabreichung in der gleichen Dosierung superbioverfügbar ist.

Zur sechsten Frage

68 Mit dieser Frage möchte der Court of Appeal wissen, ob die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats gegen den allgemeinen Grundsatz der Nichtdiskriminierung verstößt, wenn sie bei der Prüfung zweier hybrider Anträge auf Genehmigung der Erzeugnisse B und C, die auf der Grundlage der Vorbehaltsklausel und unter Bezugnahme auf das Erzeugnis A gestellt wurden, als Voraussetzung für die

Erteilung der Genehmigung umfassende klinische Daten zur Bioverfügbarkeit des Erzeugnisses B verlangt, nach Prüfung der für das Erzeugnis B vorgelegten Daten aber für das Erzeugnis C nicht die gleichen Daten verlangt.

69 Nach ständiger Rechtsprechung erfordert der Grundsatz der Gleichbehandlung, dass vergleichbare Situationen nicht unterschiedlich und unterschiedliche Situationen nicht gleichbehandelt werden, es sei denn, dass eine Differenzierung objektiv gerechtfertigt wäre (u. a. Urteile vom 13. Dezember 1984 in der Rechtssache 106/83, Sermide, Slg. 1984, 4209, Randnr. 28, und vom 9. September 2003 in der Rechtssache C-137/00, Milk Marque und National Farmer's Union, Slg. 2003, I-7975, Randnr. 126).

70 Die Situationen desjenigen, der die Zulassung des Erzeugnisses B beantragt, ist aber nicht mit der Situation desjenigen vergleichbar, der die Zulassung des Erzeugnisses C beantragt. Denn zu dem Zeitpunkt, zu dem der Letztgenannte seinen Genehmigungsantrag stellt, ist das Erzeugnis B zugelassen und die Behörden haben sich Gewissheit über die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Erzeugnisses verschafft.

71 Diese Feststellung greift nicht der Frage vor, ob die zuständige Behörde des Mitgliedstaats berechtigt war, sich bei der Prüfung des Antrags auf Genehmigung des Erzeugnisses C auf die für das Erzeugnis B vorgelegten Daten zu stützen.

72 Auf die sechste Frage ist daher zu antworten, dass die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats nicht gegen den allgemeinen Grundsatz der Nichtdiskriminierung verstößt, wenn sie bei der Prüfung zweier hybrider Anträge auf Genehmigung der Erzeugnisse B und C, die auf der Grundlage der Vorbehaltsklausel und unter

Bezugnahme auf das Erzeugnis A gestellt wurden, als Voraussetzung für die Erteilung der Genehmigung umfassende klinische Daten zur Bioverfügbarkeit des Erzeugnisses B verlangt, nach Prüfung der für das Erzeugnis B vorgelegten Daten aber für das Erzeugnis C nicht die gleichen Daten verlangt.

Kosten

73 Die Auslagen der Regierung des Vereinigten Königreichs, der dänischen, der französischen, der niederländischen und der portugiesischen Regierung sowie der Kommission, die Erklärungen vor dem Gerichtshof abgegeben haben, sind nicht erstattungsfähig. Für die Parteien des Ausgangsverfahrens ist das Verfahren ein Zwischenstreit in dem bei dem vorlegenden Gericht anhängigen Rechtsstreit; die Kostenentscheidung ist daher Sache dieses Gerichts.

Aus diesen Gründen

hat

DER GERICHTSHOF (Sechste Kammer)

auf die ihm vom Court of Appeal (England and Wales) (Civil Division) mit Beschluss vom 22. Februar 2001 vorgelegten Fragen für Recht erkannt:

1. **Erzeugnisse können nicht als im Wesentlichen gleich im Sinne des Artikels 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer i oder iii der Richtlinie 65/65/EWG des Rates vom 26. Januar 1965 zur Angleichung der Rechts- und**

Verwaltungsvorschriften über Arzneimittel in der Fassung der Richtlinien 87/21/EWG des Rates vom 22. Dezember 1986, 89/341/EWG des Rates vom 3. Mai 1989 und 93/39/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 angesehen werden, wenn sie nicht bioäquivalent sind.

2. Für die Bestimmung der Darreichungsform eines Arzneimittels im Rahmen des Verfahrens nach Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer i oder iii der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung ist auf die Form, in der das Arzneimittel vom Hersteller aufgemacht wird, und die Form, in der es eingenommen wird, einschließlich der physikalischen Form abzustellen. In diesem Rahmen ist bei Arzneimitteln wie denen des Ausgangsverfahrens, die als eine für die Verabreichung an den Patienten mit einem Getränk zu verdünnende Lösung angeboten werden und nach Verdünnung eine Makroemulsion, eine Mikroemulsion oder eine Nanodispersion bilden, davon auszugehen, dass sie dieselbe Darreichungsform haben, sofern die Unterschiede bei der Einnahmeform wissenschaftlich nicht erheblich erscheinen.

3. Die Vorbehaltsklausel, d. h. das hybride abgekürzte Verfahren nach Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a letzter Unterabsatz der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung, gilt für Anträge auf Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen nach Nummer 8 Buchstabe a Ziffern i und iii dieser Bestimmung.

Ein Antrag auf Genehmigung eines Arzneimittels nach der Vorbehaltsklausel kann unter Bezugnahme auf ein zugelassenenes Arzneimittel gestellt werden, sofern das Arzneimittel, für das die Genehmigung für das Inverkehrbringen beantragt wird, im Wesentlichen dem zugelassenen Arzneimittel gleicht, gegebenenfalls mit Ausnahme eines oder mehrerer der in der Vorbehaltsklausel genannten Unterschiede.

4. Bei der Prüfung eines nach Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung unter Bezugnahme auf ein seit mehr als sechs oder zehn Jahren zugelassenes Erzeugnis A gestellten Antrags auf Genehmigung eines neuen Erzeugnisses C ist die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats berechtigt, im Hinblick auf die Erteilung der Genehmigung ohne Zustimmung der für das Inverkehrbringen verantwortlichen Person Daten heranzuziehen, die für ein in den letzten sechs oder zehn Jahren nach dem hybriden abgekürzten Verfahren des Artikels 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung unter Bezugnahme auf das Erzeugnis A zugelassenes Erzeugnis B vorgelegt worden sind, wenn diese Daten aus den Ergebnissen klinischer Versuche bestehen, die vorgelegt wurden, um zu belegen, dass das Erzeugnis B sicher ist, auch wenn es im Vergleich zu Erzeugnis A bei Verabreichung in der gleichen Dosierung superbioverfügbar ist.

5. Die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats verstößt nicht gegen den allgemeinen Grundsatz der Nichtdiskriminierung, wenn sie bei der Prüfung zweier hybrider Anträge auf Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Erzeugnisse B und C, die gemäß Artikel 4 Absatz 3 Nummer 8 Buchstabe a letzter Unterabsatz der Richtlinie 65/65 in geänderter Fassung und unter Bezugnahme auf das Erzeugnis A gestellt wurden, als Voraussetzung für die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen umfassende klinische Daten zur Bioverfügbarkeit des Erzeugnisses B verlangt, nach Prüfung der für das Erzeugnis B vorgelegten Daten aber für das Erzeugnis C nicht die gleichen Daten verlangt.

Skouris Gulmann Cunha Rodrigues

Puissochet Schintgen

Verkündet in öffentlicher Sitzung in Luxemburg am 29. April 2004.

Der Kanzler

R. Grass

Der Präsident

V. Skouris