ARREST VAN HET HOF (Zesde kamer)

29 april 2004 *

In zaak C-106/01,

betreffende een verzoek aan het Hof krachtens artikel 234 EG van de Court of Appeal (England &Wales) (Civil Division) (Verenigd Koninkrijk), in het aldaar aanhangige geding tussen

The Queen, op verzoek van

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd

en

The licensing Authority established by the Medicines Act 1968 (vertegenwoordigd door The Medicines Control Agency),

* Procestaal: Engels.

in tegenwoordigheid van:

SangStat UK Ltd

en

Imtix-SangStat UK Ltd,

om een prejudiciële beslissing over de uitlegging van artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a, van richtlijn 65/65/EEG van de Raad van 26 januari 1965 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake geneesmiddelen (PB 1965, 22, blz. 369), in de versie die voortvloeit uit de richtlijnen 87/21/EEG van de Raad van 22 december 1986 (PB 1987, L 15, blz. 36), 89/341/EEG van de Raad van 3 mei 1989 (PB L 142, blz. 11), en 93/39/EEG van de Raad van 14 juni 1993 (PB L 214, blz. 22),

wijst

HET HOF VAN JUSTITIE (Zesde kamer),

samengesteld als volgt: V. Skouris, waarnemend voor de president van de Zesde kamer, C. Gulmann (rapporteur), J.-N. Cunha Rodrigues, J.-P. Puissochet en R. Schintgen, rechters,

advocaat-generaal: F. G. Jacobs,
griffier: M.-F. Contet, hoofdadministrateur,

gelet op de schriftelijke opmerkingen ingediend door:

— Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, vertegenwoordigd door I. Dodds-Smith en R. Hughes, solicitors, D. Anderson, QC, en J. Stratford, barrister,

— SangStat UK Ltd en Imtix-SangStat UK Ltd, vertegenwoordigd door T. Cook en J. Mutimear, solicitors,

— de regering van het Verenigd Koninkrijk, vertegenwoordigd door J. E. Collins als gemachtigde, P. Sales, barrister, en R. Singh, QC,

— de Deense regering, vertegenwoordigd door J. Molde als gemachtigde,

— de Franse regering, vertegenwoordigd door G. de Bergues en R. Loosli-Surrans als gemachtigden,

— de Portugese regering, vertegenwoordigd door L. I. Fernandes als gemachtigde,

— de Commissie van de Europese Gemeenschappen, vertegenwoordigd door H. C. Støvlbæk en R. Wainwright als gemachtigden,

gezien het rapport ter terechtzitting,

gehoord de mondelinge opmerkingen van Novartis Pharmaceuticals UK Ltd; SangStat UK Ltd en Imtix-SangStat (UK) Ltd; de regering van het Verenigd Koninkrijk, vertegenwoordigd door K. Manji als gemachtigde, en P. Sales; de Deense regering; de Nederlandse regering, vertegenwoordigd door J. G. M. van Bakel als gemachtigde, en de Commissie, vertegenwoordigd door H. C. Støvlbæk en M. Shotter als gemachtigde, ter terechtzitting van 7 november 2002,

gehoord de conclusie van de advocaat-generaal ter terechtzitting van 23 januari 2003,

het navolgende

Arrest

1 Bij beschikking van 22 februari 2001, ingekomen bij het Hof op 5 maart daaraanvolgend, heeft de Court of Appeal (England & Wales) (Civil Division) krachtens artikel 234 EG zes prejudiciële vragen gesteld over de uitlegging van artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a, van richtlijn 65/65/EEG van de Raad van 26 januari 1965 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake geneesmiddelen (PB 1965, 22, blz. 369), in de versie die voortvloeit uit de richtlijnen 87/21/EEG van de Raad van 22 december 1986 (PB 1987, L 15, blz. 36), 89/341/EEG van de Raad van 3 mei 1989 (PB L 142, blz. 11), en 93/39/EEG van de Raad van 14 juni 1993 (PB L 214, blz. 22; hierna: „gewijzigde richtlijn 65/65").

2 Deze vragen zijn gerezen in een geding tussen Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (hierna: „Novartis") en The Medicines Control Agency (bureau voor geneesmiddelencontrole; hierna: „MCA"), met betrekking tot de verlening door deze laatste van twee vergunningen voor het in de handel brengen (hierna: „VHB") van een geneesmiddel.

Rechtskader

3 Artikel 3 van de gewijzigde richtlijn 65/65 bepaalt dat de afgifte van een VHB een noodzakelijke voorwaarde is om een geneesmiddel in een lidstaat in de handel te kunnen brengen.

4 Artikel 4 van deze richtlijn bepaalt:

„Ter verkrijging van de in artikel 3 bedoelde vergunning voor het in de handel brengen dient degene die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen van het product een aanvraag in bij de bevoegde overheidsinstantie van de lidstaat.

[...]

Bij deze aanvraag moeten de navolgende gegevens en bescheiden worden gevoegd:

[...]

8. Resultaten van de proeven:

— van fysisch-chemische, biologische of micro-biologische aard;

— van farmacologische en toxicologische aard;

— van klinische aard.

Evenwel, en onverminderd het recht met betrekking tot de bescherming van de industriële en commerciële eigendom:

a) is de aanvrager niet gehouden de resultaten van de farmacologische en toxicologische proeven dan wel die van klinische proeven te verschaffen, wanneer hij kan aantonen:

i) hetzij dat het geneesmiddel in wezen gelijkwaardig is aan een product dat in het land waarop de aanvraag betrekking heeft, is toegelaten en dat diegene die voor het in de handel brengen van de oorspronkelijke specialiteit verantwoordelijk is, erin heeft toegestemd dat, met het oog op de betrokken aanvraag, naar de farmacologische, toxicologische en klinische documentatie kan worden verwezen die zich in het dossier van het oorspronkelijke geneesmiddel bevindt,

[...]

iii) hetzij dat het geneesmiddel in wezen gelijkwaardig is aan een product dat al minstens zes jaar volgens de geldende communautaire bepalingen in de Gemeenschap is toegelaten en dat in de lidstaat waarop de aanvraag betrekking heeft in de handel wordt gebracht; deze periode wordt op tien jaar gebracht als het gaat om een met behulp van hoogwaardige technieken vervaardigd geneesmiddel in de zin van deel A in de bijlage van richtlijn 87/22/EEG, of om een geneesmiddel in de zin van deel B in de bijlage van voornoemde richtlijn, waarvoor de procedure van artikel 2 van die richtlijn is gevolgd; bovendien kan een lidstaat deze periode eveneens tot tien jaar verlengen bij één enkel besluit dat betrekking heeft op alle op zijn grondgebied in de handel gebrachte producten, als die staat zulks om redenen van volksgezondheid noodzakelijk acht. De lidstaten hebben de mogelijkheid de genoemde periode van zes jaar niet toe te passen na de vervaldatum van een octrooi dat het oorspronkelijke product beschermde.

Evenwel dienen, in de gevallen waarin het geneesmiddel bestemd is voor een ander therapeutisch gebruik of dient te worden toegediend langs andere wegen dan wel in andere doses dan de andere in de handel zijnde geneesmiddelen, de resultaten van geëigende farmacologische, toxicologische en/of klinische proeven te worden verschaft;

b) [...]"

5 De bij artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a-i tot en met iii, van de gewijzigde richtlijn 65/65 ingestelde procedures, worden algemeen aangeduid als „verkorte procedures". De bij artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a, laatste alinea, ingestelde speciale procedure ter verkrijging van een VHB (hierna: „voorbehoud") is een verkorte, zogenaamd „hybride" procedure.

6 Gebruik makend van de bij artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a-iii, van de gewijzigde richtlijn 65/65 aan de lidstaten verleende bevoegdheid, heeft het Verenigd Koninkrijk de in deze bepaling genoemde periode uitgebreid tot tien jaar.

7 Tot slot bepaalt artikel 5 van de gewijzigde richtlijn 65/65:

„De in artikel 3 bedoelde vergunning wordt geweigerd, wanneer na verificatie van de in artikel 4 vermelde gegevens en bescheiden blijkt dat het geneesmiddel bij normaal gebruik schadelijk is of dat de therapeutische werking van het geneesmiddel ontbreekt of door de aanvrager onvoldoende wordt gemotiveerd, dan wel dat het geneesmiddel niet de opgegeven kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling bezit.

De vergunning zal eveneens worden geweigerd wanneer de tot staving van de aanvraag verstrekte bescheiden en gegevens niet in overeenstemming zijn met de bepalingen van artikel 4."

Het hoofdgeding en de prejudiciële vragen

8 De producten Sandimmun, Neoral, SangCya en Acceptine zijn alle afweeronderdrukkende middelen met de actieve stof cyclosporine. Sandimmun en Neoral zijn producten van Novartis. SangCya en Acceptine, welke producten in het kader van de onderhavige zaak als identiek kunnen worden beschouwd (hierna tezamen aangeduid als „SangCya") worden geproduceerd door SangStat UK Ltd en Imtix-SangStat UK Ltd (hierna tezamen aangeduid als „SangStat").

9 Cyclosporine wordt in hoofdzaak gebruikt om afstoting van organen of weefsel bij transplantatie tegen te gaan. Het wordt eveneens gebruikt bij de behandeling van auto-immuunziekten, waaronder ernstige psoriasis, ernstige actieve reumatoïde artritis, ernstig nefrotisch syndroom en eczeem.

10 Sandimmun, Neoral en SangCya zijn bedoeld voor orale toediening bij de patiënt. In bereide vorm hebben zij de vorm van een oplossing. Zij worden door de patiënt vermengd met een drank ingenomen. Tussen deze producten bestaan echter verschillen. Zij reageren verschillend wanneer zij worden opgelost om aan de patiënt te worden toegediend. Opgelost in water vormt Sandimmun een macro-emulsie, terwijl Neoral een micro-emulsie vormt en SangCya een proces van nano-dispersie ondergaat. Dit heeft een effect op hun biodisponibiliteit, en wel op de snelheid en de mate van opneming in het lichaam en de overbrenging naar de plek van werkzaamheid.

11 De biodisponibiliteit is van belang omdat cyclosporine een smalle therapeutische index (doseringsbereik waarbinnen klinische werkzaamheid is waargenomen met een aanvaardbaar veiligheidsniveau) heeft. Als het cyclosporinegehalte in het bloed bij een transplantatie-patiënt te laag is, wordt het risico van een acute of chronische orgaanafstoting vergroot. Als het gehalte te hoog is bestaat er daarentegen een risico van verslechtering van de nierfuncties en kan het afweersysteem van de patiënt worden onderdrukt. De patiënt kan dan opportunistische infecties oplopen en mogelijk een lymfoom ontwikkelen. Voor elk van de producten wordt, nadat een eerste dosis volgens de aanbevolen hoeveelheid is gegeven, de actuele bloedspiegel van cyclosporine bij iedere patiënt gecontroleerd en de langdurig aan de patiënt toe te dienen onderhoudsdosis kan overeenkomstig worden aangepast om te verzekeren dat de spiegel binnen de therapeutische index blijft.

12 Sandimmun was het eerste cyclosporine-product dat in de Gemeenschap is toegelaten. Het is in 1983 goedgekeurd na overlegging door Sandoz Pharmaceuticals UK Ltd, thans Novartis, van het volledige ingevolge de gewijzigde richtlijn 65/65 vereiste dossier met informatie. Er zijn dus meer dan tien jaar verstreken sinds de eerste VHB voor Sandimmun in de Gemeenschap, en de overeenkomstig deze richtlijn aan Novartis toegekende gegevensbescherming van tien jaar is inmiddels verstreken. Ook de octrooibescherming voor Sandimmun is vervallen.

13 Om de absorptie- en toedieningsproblemen van Sandimmun te verhelpen, is Novartis begonnen met een onderzoeks- en ontwikkelingsprogramma met als doel een effectiever cyclosporine-geneesmiddel dan Sandimmun te produceren.

14 Novartis heeft derhalve Neoral ontwikkeld en octrooibescherming voor de cyclosporine-formulering van dit product verkregen. De eerste VHB voor Neoral in de Gemeenschap is op 3 mei 1994 in Duitsland verleend. Op 29 maart 1995 is een VHB in het Verenigd Koninkrijk verleend. In het in de vorm van een verkorte hybride aanvraag bij de MCA ingediende verzoek, werd met toestemming van de verantwoordelijke persoon, overeenkomstig artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a-i, van de gewijzigde richtlijn 65/65 verwezen naar de gegevens met betrekking tot Sandimmun. Deze aanvraag bevatte echter tevens, op grond van het voorbehoud, gegevens van andere onderzoeken en klinische proeven, vanwege het feit dat Neoral in bepaalde opzichten van het referentieproduct verschilde. De voor Neoral goedgekeurde indicaties omvatten al die welke voor Sandimmun waren goedgekeurd. Sinds januari 1997 is Neoral bovendien goedgekeurd voor de behandeling van steroïde-afhankelijke of steroïde-resistente nefrotische syndromen bij volwassenen en kinderen. Sandimmun en Neoral bestaan naast elkaar op de Britse markt, maar Sandimmun vertegenwoordigt slechts een klein percentage van de totale cyclosporinemarkt in vergelijking met Neoral.

15 Neoral wordt sneller en gelijkmatiger in het bloed van de patiënt opgenomen dan Sandimmun. De invloed van concomitante voedselopname en andere variabele factoren wordt beduidend verminderd met Neoral in vergelijking met Sandimmun. Proeven hebben aangetoond, dat Neoral een ongeveer 29 % hogere biodisponibiliteit heeft dan Sandimmun.

16 De MCA heeft op 27 januari 1999 krachtens artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a-iii, van de gewijzigde richtlijn 65/65 aan SangStat twee VHB's voor SangCya verleend in het kader van de verkorte, hybride procedure. Het referentieproduct was Sandimmun dat, in tegenstelling tot Neoral, sinds meer dan tien jaar in de Gemeenschap was toegelaten.

17 SangCya, dat niet is ontwikkeld als een kopie van Sandimmun of Neoral, is niet identiek aan Neoral en is voorwerp van octrooiaanvragen en van verleende octrooien in de Verenigde Staten.

18 SangStat heeft bij haar aanvraag gegevens gevoegd om aan te tonen dat SangCya een hogere biodisponibiliteit heeft dan Sandimmun en dat deze producten in wezen gelijkwaardig zijn, alsook de resultaten van onderzoeken om de biologische equivalentie van SangCya en het in de Verenigde Staten verhandelde Neoral aan te tonen.

19 De MCA is ten behoeve van de verlening van de VHB's voor SangCya ook uitgegaan van gegevens die door Novartis ter ondersteuning van haar aanvraag voor Neoral waren overgelegd.

20 De procedure voor de nationale rechter heeft betrekking op de VHB's die de MCA op 27 januari 1999 aan SangStat heeft afgegeven voor SangCya. Het door Novartis ingediende verzoek tot judicial review van deze VHB's is afgewezen.

21 Novartis heeft bij de Court of Appeal hoger beroep ingesteld en om intrekking van de litigieuze VHB's verzocht. Ter ondersteuning van haar beroep heeft Novartis gesteld dat de MCA:

a) onrechtmatig had verwezen naar het Neoral-dossier (het punt van de verwijzing);

b) ten onrechte had vastgesteld dat SangCya in wezen gelijkwaardig was aan Sandimmun en SangStat daardoor had ontslagen van de verplichting om aan te tonen dat haar product veilig was ondanks het ontbreken van biologische equivalentie met Sandimmun (het punt van de wezenlijke gelijkwaardigheid);

c) inbreuk had gemaakt op het beginsel van gelijke behandeling van Novartis en SangStat met betrekking tot de vergunningprocedure (het punt van de non-discriminatie).

22 De MCA heeft opgemerkt dat:

a) zij gerechtigd was om te verwijzen naar alle informatie die in haar bezit was om te beoordelen of een product waarvoor een VHB was aangevraagd, veilig was;

b) vragen betreffende de wezenlijke gelijkwaardigheid voor de betreffende nationale instanties, die een beoordelingsmarge hadden bij vragen als bijvoorbeeld de vraag of twee producten dezelfde farmaceutische vorm hebben, in wezen een kwestie waren van feiten, mate of opinie van deskundigen, aangezien de biologische equivalentie hoe dan ook niet altijd vereist is voor het aantonen van wezenlijke gelijkwaardigheid;

c) er geen sprake was van schending van het non-discriminatiebeginsel, omdat Novartis en SangStat zich niet in vergelijkbare situaties bevonden en er in elk geval op objectieve en geldige gronden een onderscheid tussen beide geneesmiddelen kon worden gemaakt.

23 In deze omstandigheden heeft de Court of Appeal (England & Wales) (Civil Division) besloten de behandeling van de zaak te schorsen en het Hof de volgende prejudiciële vragen voor te leggen:

„1) Mag een nationale bevoegde instantie bij de behandeling van een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van een nieuw product (C) krachtens artikel 4, punt 8, sub a-iii, van richtlijn 65/65 onder verwijzing naar een meer dan zes/tien jaar geleden toegelaten product (A), zonder toestemming van degene die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen, verwijzen naar gegevens die zijn verstrekt ter ondersteuning van een product (B) dat minder dan zes/tien jaar geleden is toegelaten?

2) Zo ja, is dan een dergelijke verwijzing toelaatbaar indien:

a) product B is toegelaten volgens de verkorte, hybride procedure van artikel 4, punt 8, sub a, onder verwijzing naar product A; en

b) de gegevens waarnaar wordt verwezen bestaan in klinische proeven waarvan de nationale bevoegde instantie had aangegeven dat zij noodzakelijk waren voor het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen en die waren verstrekt om aan te tonen dat product B, hoewel de biodisponibiliteit ervan hoger is dan die van product A bij toediening in dezelfde dosering, veilig is?

3) a) Is de slotparagraaf van artikel 4, punt 8, sub a, van richtlijn 65/65 (‚het voorbehoud') alleen van toepassing op aanvragen ingediend krachtens artikel 4, punt 8, sub a-iii, of ook op aanvragen die krachtens artikel 4, punt 8, sub a-i, zijn ingediend?

b) Is wezenlijke gelijkwaardigheid een vereiste voor een beroep op het voorbehoud?

4) Kunnen producten in wezen gelijkwaardig zijn in het kader van artikel 4, punt 8, sub a-i en iii, van richtlijn 65/65 wanneer zij niet bio-equivalent zijn, en zo ja, in welke omstandigheden?

5) Wat is de betekenis van het begrip „farmaceutische vorm", zoals door het Hof gebruikt in het arrest Generics? Meer in het bijzonder: hebben twee

producten dezelfde farmaceutische vorm wanneer zij aan de patiënt in de vorm van een tot respectievelijk macro-emulsie, micro-emulsie en nano-dispersie verdunde oplossing worden toegediend?

6) Is het verenigbaar met het algemene beginsel van non-discriminatie, dat een nationale bevoegde instantie met betrekking tot hybride aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen krachtens artikel 4, punt 8, sub a, van richtlijn 65/65, gebaseerd op een verwijzing naar product A, voor het in de handel brengen van twee producten die geen van beide bio-equivalent zijn aan product A:

i) erop wijst, dat voor het verkrijgen van een vergunning voor het in de handel brengen van product B, de betrokken aanvraag vergezeld moet gaan van volledige klinische gegevens als bedoeld in deel 4 F van de bijlage bij richtlijn 75/318/EEG; maar

ii) na de ter ondersteuning van product B verstrekte gegevens in aanmerking te hebben genomen, een vergunning verleent voor het in de handel brengen van product C, wanneer die aanvraag wordt ondersteund door testresultaten die niet voldoen aan de vereisten van deel 4 F van de bijlage bij richtlijn 75/318/EEG?"

Inleidende opmerkingen

24 Wanneer is aangetoond dat een geneesmiddel in wezen gelijkwaardig is aan een product dat al minstens zes of tien jaar in de Gemeenschap is toegelaten en in de lidstaat waarop de aanvraag betrekking heeft in de handel wordt gebracht, is de aanvrager op grond van artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a-iii, van de gewijzigde richtlijn 65/65 niet gehouden de resultaten van de farmacologische, toxicologische en klinische proeven te verschaffen. Volgens de laatste alinea van deze bepaling

„dienen in de gevallen waarin het geneesmiddel bestemd is voor een ander therapeutisch gebruik of dient te worden toegediend langs andere wegen dan wel in andere doses dan de andere in de handel zijnde geneesmiddelen, de resultaten van geëigende farmacologische, toxicologische en/of klinische proeven te worden verschaft".

25 Het hoofdgeding heeft onder meer betrekking op de vraag of de MCA overeenkomstig deze bepaling SangStat kon ontslaan van de verplichting dergelijke resultaten te verschaffen, door zich te baseren op die welke reeds door Novartis waren verschaft in het kader van de procedures die hadden geleid tot de verlening aan deze vennootschap van VHB's voor Sandimmun en Neoral.

26 Met betrekking tot deze vraag moet met de volgende gegevens rekening worden gehouden:

— Neoral en SangCya zijn niet bio-equivalent aangezien hun biodisponibiliteit verschilt;

— Neoral was sinds minder dan tien jaar toegelaten;

— Neoral is ontwikkeld op basis van Sandimmun, zodat Novartis de VHB voor Neoral heeft verkregen volgens de verkorte, hybride procedure.

27 De prejudiciële vragen gaan er meer in het bijzonder over of in dergelijke omstandigheden de ontheffing van de verplichting, de farmacologische, toxicologische en klinische gegevens te verschaffen, zoals bepaald in artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a-iii, van de gewijzigde richtlijn 65/65 juncto de bepaling ter

zake van het voorbehoud, van toepassing is, dan wel of voor de door Novartis in het kader van de VHB-procedure voor Neoral verschafte gegevens een nieuwe beschermingstermijn van zes of tien jaar moet gelden, zodat deze niet door SangStat kunnen worden gebruikt in het kader van de aanvraag van een VHB voor SangCya.

28 Er zij aan herinnerd dat het Hof in zijn arrest van 3 december 1998, Generics (UK) e.a. (C-368/96, Jurispr. blz. I-7967), bij de uitlegging van artikel 4, punt 8, sub a-iii, van de gewijzigde richtlijn 65/65 onder meer het volgende heeft vastgesteld:

— de procedure die bij die bepaling is ingevoerd, stelt de tweede aanvrager van een VHB voor een bepaald product in staat tijd en kosten te besparen met het vergaren van farmacologische, toxicologische en klinische gegevens. Overeenkomstig de vierde overweging van de considerans van richtlijn 87/21 kan door die procedure om redenen van openbare orde eveneens worden voorkomen, dat zonder dwingende noodzaak proeven op mens of dier worden herhaald [arrest Generics (UK) e.a., reeds aangehaald, punt 4];

— in het kader van de verkorte procedure wordt de verplichting tot het doen van farmacologische, toxicologische en klinische proeven vervangen door de verplichting om aan te tonen, dat de farmaceutische specialiteit zoveel overeenkomsten vertoont met een specialiteit die al minstens zes of tien jaar in de Gemeenschap is toegelaten en die in de lidstaat van de aanvraag in de handel wordt gebracht, dat zij daarvan niet aanzienlijk verschilt wat de veiligheid en doeltreffendheid betreft en dus in wezen gelijkwaardig is aan het reeds toegelaten product [arrest Generics (UK) e.a., reeds aangehaald, punt 24];

— een farmaceutische specialiteit is in wezen gelijkwaardig in de zin van artikel 4, punt 8, sub a-iii, van de gewijzigde richtlijn 65/65 aan een oorspronkelijke specialiteit, wanneer zij voldoet aan de criteria van dezelfde kwalitatieve en

kwantitatieve samenstelling aan werkzame bestanddelen, dezelfde farmaceutische vorm en biologische equivalentie, mits die farmaceutische specialiteit, gelet op de wetenschappelijke inzichten, niet aanzienlijk blijkt te verschillen van de oorspronkelijke specialiteit wat de veiligheid of doeltreffendheid betreft [arrest Generics (UK) e.a., reeds aangehaald, punt 36];

— een farmaceutische specialiteit die in wezen gelijkwaardig is aan een product dat al minstens zes of tien jaar in de Gemeenschap is toegelaten en dat in de lidstaat waarop de aanvraag betrekking heeft in de handel wordt gebracht, kan volgens de verkorte procedure worden toegelaten voor alle voor dat product reeds toegelaten therapeutische indicaties, zelfs indien nieuwe therapeutische indicaties minder dan zes of tien jaar zijn toegelaten [arrest Generics (UK) e.a., reeds aangehaald, punt 53]. Het Hof heeft in dit verband vastgesteld dat het in voorkomend geval een aangelegenheid is van de gemeenschapswetgever om ter zake van de geharmoniseerde materie waarom het in casu gaat, maatregelen te nemen ter versterking van de ten behoeve van de innoverende ondernemingen ingestelde beschermingsregeling [arrest Generics (UK) e.a., reeds aangehaald, punt 52].

29 Voorts dient te worden toegevoegd dat de Court of Appeal in de verwijzingsbeschikking terecht opmerkt dat de bevoegde autoriteit van een lidstaat bij haar beslissing over een aanvraag van een VHB moet onderzoeken of het geneesmiddel veilig en doeltreffend is en dat het deze autoriteit dus vrij staat om rekening te houden met alle gegevens waarover zij beschikt, ongeacht de herkomst daarvan, voorzover dergelijke gegevens aantonen dat het product schadelijk of niet doeltreffend genoeg is.

30 Zoals in de eerste overweging van de considerans van de gewijzigde richtlijn 65/65 immers wordt opgemerkt, dient elke regeling op het gebied van de productie en de distributie van geneesmiddelen de bescherming van de volksgezondheid tot voornaamste doelstelling te hebben.

31 Derhalve moet overeenkomstig artikel 5, eerste alinea, van de gewijzigde richtlijn 65/65, een aanvraag van een VHB onder meer worden geweigerd wanneer op grond van de gegevens waarover de bevoegde autoriteit beschikt, blijkt dat het geneesmiddel schadelijk of niet doeltreffend is. Deze autoriteit mag haar weigering uiteraard baseren op gegevens die door andere aanvragers zijn verschaft, zelfs wanneer het om gegevens gaat die zijn beschermd in de zin van artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a-iii, van de gewijzigde richtlijn 65/65.

32 Tot slot acht het Hof het juist, in de eerste plaats de vierde en vijfde vraag te beantwoorden, in de tweede plaats de derde vraag, in de derde plaats de eerste en de tweede vraag en tot slot de zesde vraag.

De vierde en vijfde vraag

De vierde vraag

33 Overeenkomstig artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a-iii, van de gewijzigde richtlijn 65/65, zoals uitgelegd door het Hof, kan een geneesmiddel niet in wezen gelijkwaardig aan het oorspronkelijke geneesmiddel worden geacht, wanneer het niet voldoet aan de criteria van dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan werkzame bestanddelen, dezelfde farmaceutische vorm en bio-equivalentie [zie arrest Generics (UK) e.a., reeds aangehaald, punten 36 en 37].

34 Dat geldt ook met betrekking tot artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a-i, van de gewijzigde richtlijn 65/65. De beide betrokken verkorte procedures verschillen immers slechts door het feit dat het recht om gebruik te maken van de farmacologische, toxicologische of klinische gegevens in het dossier van het

referentiegeneesmiddel in het ene geval afhangt van de toestemming van degene die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen van dit geneesmiddel en in het andere geval van het verstrijken van zes of tien jaar nadat dit laatste in de Gemeenschap is toegelaten.

35 Bijgevolg moet op de vierde vraag worden geantwoord dat producten met het oog op de toepassing van artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a-i of iii, van de gewijzigde richtlijn 65/65 niet in wezen gelijkwaardig kunnen worden geacht wanneer zij niet bio-equivalent zijn.

De vijfde vraag

36 Noch de gewijzigde richtlijn 65/65, noch, meer in het algemeen, de communautaire geneesmiddelenwetgeving die ten tijde van de feiten in het hoofdgeding van kracht was, geeft een definitie van het begrip farmaceutische vorm.

37 Volgens de lijst met referentiecriteria van de in het kader van de Raad van Europa opgestelde Europese Farmacopee, wordt de farmaceutische vorm bepaald door de combinatie van de vorm waarin het farmaceutische product door de producent wordt aangeboden en de vorm waarin het wordt toegediend, met inbegrip van de fysieke vorm.

38 Krachtens de bijlage bij richtlijn 91/507/EEG van de Commissie van 19 juli 1991 tot wijziging van de bijlage bij richtlijn 75/318/EEG van de Raad betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de lidstaten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op farmaceutische specialiteiten (PB L 270, blz. 32), zijn de aanvragers van een VHB in meerdere opzichten verplicht de op grond van artikel 4 van de

gewijzigde richtlijn 65/65 over te leggen gegevens en inlichtingen voor te bereiden in overeenstemming met de aanwijzingen van de Europese Farmacopee. Onder meer is in deel 2, sub E, punt 1, van genoemde bijlage bepaald dat de bepalingen van de monografieën van de Europese Farmacopee voor farmaceutische vormen, van toepassing zijn op alle daarin gedefinieerde producten.

39 De lijst met referentiecriteria van de Europese Farmacopee verschaft derhalve alle criteria die nodig zijn voor de definiëring van het begrip farmaceutische vorm van een geneesmiddel met het oog op het onderzoek van de vraag of de betrokken geneesmiddelen in wezen gelijkwaardig zijn.

40 Bijgevolg dient te dien einde rekening te worden gehouden met de vorm waarin het farmaceutische product door de producent wordt aangeboden en de vorm waarin het wordt toegediend, met inbegrip van de fysieke vorm.

41 Sandimmun, Neoral en SangCya worden aangeboden in de vorm van een oplossing die voor de toediening aan de patiënt met een drank moet worden aangelengd. Het feit dat deze drie producten er na verdunning uitzien als respectievelijk een macro-emulsie, een micro-emulsie en een nano-dispersie, geeft weliswaar indicaties over de vorm van toediening ervan, maar neemt niet weg dat zij kunnen worden geacht dezelfde farmaceutische vorm te hebben in het kader van het onderzoek van de vraag of zij in wezen gelijkwaardig zijn in de zin van artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a-i of iii, van de gewijzigde richtlijn 65/65, mits, zoals de regering van het Verenigd Koninkrijk en de Commissie in hoofdzaak betogen, de verschillen met betrekking tot de vorm van toediening uit wetenschappelijk oogpunt niet beduidend zijn.

42 Op de vijfde vraag moet dus worden geantwoord dat in het kader van de procedure van artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a-i of iii, van de gewijzigde richtlijn 65/65 voor de vaststelling van de farmaceutische vorm van een geneesmiddel rekening moet worden gehouden met de vorm waarin dit wordt aangeboden en de vorm waarin het wordt toegediend, met inbegrip van de fysieke vorm. In dit verband moeten geneesmiddelen als die welke in het hoofdgeding aan de orde zijn, die worden aangeboden in de vorm van een oplossing die voor de toediening aan de patiënt met een drank moet worden aangelengd en die na verdunning respectievelijk een macro-emulsie, een micro-emulsie en een nano-dispersie vormen, worden geacht dezelfde farmaceutische vorm te hebben, mits de verschillen met betrekking tot de vorm van toediening uit wetenschappelijk oogpunt niet beduidend zijn.

De derde vraag

Het eerste deel van de derde vraag

43 SangStat en Novartis alsmede de Franse regering en de regering van het Verenigd Koninkrijk zijn van mening dat het voorbehoud niet alleen van toepassing is op aanvragen die krachtens artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a-iii, worden ingediend, maar ook op aanvragen die overeenkomstig punt 8, sub a-i, van deze bepaling worden ingediend.

44 Dit standpunt moet worden aanvaard.

45 Het verschil tussen deze twee verkorte procedures, zoals vastgesteld in punt 34 van dit arrest, lijkt immers niet te rechtvaardigen dat de verkorte, hybride procedure waarin het voorbehoud voorziet, enkel is voorzien voor het in artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a-iii, van de gewijzigde richtlijn 65/65 genoemde geval.

46 In dit verband zij eraan herinnerd dat volgens de vierde overweging van de considerans van richtlijn 87/21 redenen van openbare orde zich ertegen verzetten dat zonder dwingende noodzaak proeven op mens of dier worden herhaald. Wanneer het uit ethisch en wetenschappelijk oogpunt onjuist is om alle tests te herhalen voor een aanvraag die overigens voldoet aan alle criteria van artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a-iii, van de gewijzigde richtlijn 65/65, dan is het evenmin juist deze tests te herhalen voor een aanvraag die voor het overige voldoet aan de in punt i van deze bepaling vermelde criteria.

47 Bijgevolg moet op het eerste deel van de derde vraag worden geantwoord dat het voorbehoud dat wil zeggen de verkorte, hybride procedure van artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a, laatste alinea, van de gewijzigde richtlijn 65/65, van toepassing is op de aanvragen van een VHB die krachtens, punt 8, sub a-i of iii, van die bepaling worden ingediend.

Het tweede deel van de derde vraag

48 SangStat, de Deense regering, de regering van het Verenigd Koninkrijk en de Commissie merken op dat een beroep op het voorbehoud niet enkel mogelijk is in de gevallen waarin het geneesmiddel waarvoor een VHB wordt aangevraagd in wezen gelijkwaardig is aan een toegelaten product.

49 In dit verband moet worden opgemerkt dat, zoals de Commissie naar voren brengt, reeds volgens de bewoordingen van artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a-iii, van de gewijzigde richtlijn 65/65, ter zake van de verkorte procedure, gelezen in samenhang met de bepaling inzake het voorbehoud, de wezenlijke gelijkwaardigheid tussen het geneesmiddel waarvoor een VHB wordt aangevraagd en het referentiegeneesmiddel het uitgangspunt vormt voor de toepassing van het voorbehoud.

50 Zo heeft het door het voorbehoud beoogde geval, waarin het nieuwe geneesmiddel slechts van het referentiegeneesmiddel verschilt door zijn therapeutische indicaties, betrekking op geneesmiddelen die in wezen gelijkwaardig zijn, te weten geneesmiddelen die dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan werkzame bestanddelen en dezelfde farmaceutische vorm hebben en die voldoen aan het criterium van bio-equivalentie [zie arrest Generics (UK) e.a., reeds aangehaald, punten 36 en 42].

51 Zoals SangStat, de Deense regering, de regering van het Verenigd Koninkrijk en de Commissie hebben aangegeven, geldt dit daarentegen niet voor een geneesmiddel dat op een andere wijze of in een andere dosering dan het referentiegeneesmiddel moet worden toegediend, aangezien dit in het algemeen niet dezelfde biodisponibiliteit heeft als dit laatste en bijgevolg niet bio-equivalent is aan het referentiegeneesmiddel.

52 Derhalve zou het voorbehoud, indien dit enkel kon worden gebruikt wanneer het betrokken geneesmiddel in wezen gelijkwaardig is aan het referentiegeneesmiddel en dus onder meer bio-equivalent aan dit laatste, nauwelijks toepassing vinden in geval van geneesmiddelen die op andere wijze of in een andere dosering moeten worden toegediend dan de andere geneesmiddelen die in de handel zijn.

53 Overigens was in de door de Commissie in 1993 gepubliceerde mededeling aan aanvragers van een VHB voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik in de lidstaten van de Europese Gemeenschap, uitdrukkelijk vermeld dat het voorbehoud kon worden toegepast wanneer het nieuwe geneesmiddel bij vergelijking met het referentiegeneesmiddel niet voldeed aan de strenge criteria ter zake van de wezenlijke gelijkwaardigheid.

54 Wanneer het nieuwe geneesmiddel op een andere wijze of in een andere dosering moet worden toegediend dan het referentiegeneesmiddel, heeft de op grond van het voorbehoud op de aanvrager rustende verplichting om de resultaten van de

geëigende farmacologische, toxicologische en/of klinische proeven, over te leggen, tot doel het bewijs te leveren dat dit geneesmiddel veilig en doeltreffend is [zie in deze zin arrest Generics (UK) e.a., reeds aangehaald, punt 23].

55 Gelet op het voorgaande dient op het tweede deel van de derde vraag te worden geantwoord dat een aanvraag van een VHB voor een geneesmiddel op grond van het voorbehoud kan worden ingediend onder verwijzing naar een toegelaten geneesmiddel, op voorwaarde dat het geneesmiddel waarvoor de VHB wordt aangevraagd in wezen gelijkwaardig is aan het toegelaten geneesmiddel, in voorkomend geval met uitzondering van een of verscheidene van de in het voorbehoud genoemde verschillen.

De eerste en de tweede vraag

56 Met deze twee vragen, die tezamen moeten worden onderzocht, wenst de verwijzende rechter in wezen te vernemen of de bevoegde autoriteit van een lidstaat bij het onderzoek van een aanvraag van een VHB voor een nieuw product C, die krachtens artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a-iii, van de gewijzigde richtlijn 65/65 is ingediend onder verwijzing naar een sinds meer dan zes of tien jaar toegelaten product A, bevoegd is om zich met het oog op de verlening van de VHB, zonder toestemming van degene die voor het op de markt brengen verantwoordelijk is, te baseren op gegevens die zijn overgelegd ter ondersteuning van een product B, dat in de loop van laatste zes of tien jaar krachtens de verkorte, hybride procedure van artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a, van de gewijzigde richtlijn 65/65 is toegelaten onder verwijzing naar product A, wanneer genoemde gegevens bestaan in klinische proeven die zijn uitgevoerd om aan te tonen dat product B veilig is, ofschoon het een hogere biodisponibiliteit heeft dan product A wanneer het in dezelfde dosering wordt toegediend.

57 Het is van belang eraan te herinneren dat de aanvrager van een VHB voor een geneesmiddel dat in wezen gelijkwaardig is aan een product dat al minstens zes of tien jaar in de Gemeenschap is toegelaten en in de lidstaat waarop de aanvraag

betrekking heeft in de handel wordt gebracht, overeenkomstig artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a-iii, van de gewijzigde richtlijn 65/65 voor geen van de therapeutische indicaties waarop de documentatie betreffende het oorspronkelijke geneesmiddel betrekking heeft, met inbegrip van die welke sinds minder dan zes of tien jaar zijn toegelaten, de farmacologische, toxicologische en klinische documentatie hoeft te verschaffen [zie in die zin arrest Generics (UK) e.a., reeds aangehaald, punten 43 en 44].

58 De farmacologische, toxicologische en klinische documentatie voor de nieuwe therapeutische indicaties van een reeds toegelaten geneesmiddel komt dus niet in aanmerking voor een nieuwe beschermingstermijn van zes of tien jaar.

59 Hetzelfde geldt voor de farmacologische, toxicologische en klinische documentatie die wordt verstrekt voor een geneesmiddel dat op een andere wijze of in een andere dosering moet worden toegediend dan de andere geneesmiddelen die in de handel zijn.

60 Gelet op het voorbehoud vormt een dergelijk geneesmiddel immers een ontwikkeling van het oorspronkelijke of referentiegeneesmiddel, op dezelfde voet als een geneesmiddel dat bestemd is voor een ander therapeutisch gebruik dan het oorspronkelijke of referentiegeneesmiddel.

61 De omstandigheid dat een geneesmiddel dat op andere wijze of in een andere dosering moet worden toegediend dan het referentiegeneesmiddel, in het algemeen, zoals in punt 51 van dit arrest is opgemerkt, niet aan alle criteria ter zake van wezenlijke gelijkwaardigheid voldoet, in tegenstelling tot een geneesmiddel dat voor een ander therapeutisch gebruik dan het referentiegeneesmiddel bestemd is, is in dit verband niet doorslaggevend.

62 Dienaangaande moet worden opgemerkt dat de omstandigheid dat het op basis van het referentiegeneesmiddel ontwikkelde product al dan niet voldoet aan alle criteria ter zake van wezenlijke gelijkwaardigheid ten opzichte van het referentiegeneesmiddel, geen noodzakelijk verband houdt met de kosten of de moeilijkheden die genoemde ontwikkeling met zich brengt.

63 Indien de aanvrager van een VHB voor een geneesmiddel alleen naar de farmacologische, toxicologische en klinische documentatie met betrekking tot de op basis van het referentiegeneesmiddel ontwikkelde producten mocht verwijzen wanneer aan alle criteria ter zake van wezenlijke gelijkwaardigheid is voldaan, zou hem bovendien in belangrijke mate worden belet om naar deze documentatie te verwijzen in de gevallen waarin genoemde producten op een andere wijze of in een andere dosering moeten worden toegediend dan het referentiegeneesmiddel, terwijl een dergelijke verwijzing wel is toegestaan wanneer het product bestemd is voor een ander therapeutisch gebruik dan het referentiegeneesmiddel.

64 Bijgevolg kan de aanvrager van een VHB voor een geneesmiddel naar deze documentatie verwijzen wanneer de op basis van het referentiegeneesmiddel ontwikkelde producten en het referentiegeneesmiddel in wezen gelijkwaardig zijn, met uitzondering, in voorkomend geval, van de wijze van toediening of de dosering.

65 Gesteld dat het op basis van het referentieproduct A ontwikkelde product B in wezen gelijkwaardig is aan het eerste, met uitzondering van zijn biodisponibiliteit, welk verschil echter niet is toe te schrijven aan een verschil in de wijze van toediening of de dosering, dan mag de aanvrager van een VHB voor product C verwijzen naar de klinische documentatie die betrekking heeft op product B.

66 Indien, zoals in punt 64 van dit arrest is uiteengezet, de aanvrager van een VHB voor product C kan verwijzen naar de farmacologische, toxicologische en

klinische documentatie met betrekking tot product B, dat is ontwikkeld op basis van referentiegeneesmiddel A en daaraan in wezen gelijkwaardig is, met uitzondering, in voorkomend geval, van de wijze van toediening of de dosering, waarbij de verschillen op deze laatste twee punten in het algemeen inhouden dat de producten A en B niet bio-equivalent zijn (zie punt 51 van dit arrest), moet hij immers a fortiori hetzelfde kunnen doen wanneer de producten A en B zich slechts door hun verschillende biodisponibiliteit onderscheiden terwijl de wijze van toediening en de dosering ervan onveranderd blijven.

67 Daaruit volgt dat de bevoegde autoriteit van een lidstaat bij het onderzoek van een aanvraag van een VHB voor een nieuw product C, die krachtens artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a-iii, van de gewijzigde richtlijn 65/65 is ingediend onder verwijzing naar een sinds meer dan zes of tien jaar toegelaten product A, bevoegd is om zich met het oog op de verlening van de VHB, zonder toestemming van degene die voor het op de markt brengen verantwoordelijk is, te baseren op gegevens die zijn overgelegd ter ondersteuning van een product B, dat in de loop van laatste zes of tien jaar krachtens de verkorte, hybride procedure van artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a, van de gewijzigde richtlijn 65/65 is toegelaten onder verwijzing naar product A, wanneer genoemde gegevens bestaan in klinische proeven die zijn uitgevoerd om aan te tonen dat product B veilig is, ofschoon het een hogere biodisponibiliteit heeft dan product A wanneer het in dezelfde dosering wordt toegediend.

De zesde vraag

68 Met deze vraag wenst de Court of Appeal te vernemen, of de bevoegde autoriteit van een lidstaat bij het onderzoek van twee hybride aanvragen van een VHB voor de producten B en C, die zijn ingediend krachtens het voorbehoud en waarbij wordt verwezen naar een product A, inbreuk maakt op het algemene non-discriminatiebeginsel wanneer zij aan de afgifte van de VHB de voorwaarde

verbindt dat volledige klinische gegevens met betrekking tot de biodisponibiliteit voor product B worden overgelegd, maar na onderzoek van de voor product B overgelegde gegevens niet dezelfde gegevens verlangt voor product C.

69 Volgens vaste rechtspraak schrijft het gelijkheidsbeginsel voor dat vergelijkbare situaties niet verschillend en verschillende situaties niet gelijk worden behandeld, tenzij een dergelijke behandeling objectief gerechtvaardigd is (zie onder meer arresten van 13 december 1984, Sermide, 106/83, Jurispr. blz. 4209, punt 28, en 9 september 2003, Milk Marque en National Farmer's Union, C-137/00, punt 126, Jurispr. blz. I-7975).

70 De situatie van de aanvrager van een VHB voor product B is echter hoe dan ook niet vergelijkbaar met die van de aanvrager van een VHB voor product C. Op het moment waarop deze laatste aanvrager zijn aanvrage voor een VHB indient, is product B immers toegelaten en hebben de autoriteiten zich van de veiligheid en doeltreffendheid van dit product vergewist.

71 Deze vaststelling loopt niet vooruit op de vraag of de bevoegde autoriteit van de lidstaat zich bij het onderzoek van de aanvraag van een VHB voor product C mocht baseren op de voor product B verschafte gegevens.

72 Bijgevolg moet op de zesde vraag worden geantwoord dat de bevoegde autoriteit van een lidstaat bij het onderzoek van twee hybride aanvragen van een VHB voor de producten B en C, die zijn ingediend krachtens het voorbehoud en waarbij wordt verwezen naar een product A, geen inbreuk maakt op het algemene non-

discriminatiebeginsel wanneer zij aan de afgifte van de VHB de voorwaarde verbindt dat volledige klinische gegevens met betrekking tot de biodisponibiliteit voor product B worden overgelegd, maar na onderzoek van de voor product B overgelegde gegevens niet dezelfde gegevens verlangt voor product C.

Kosten

73 De kosten door de regering van het Verenigd Koninkrijk, de Deense, de Franse, de Nederlandse en de Portugese regering alsmede de Commissie wegens indiening van hun opmerkingen bij het Hof gemaakt, komen niet voor vergoeding in aanmerking. Ten aanzien van de partijen in het hoofdgeding is de procedure als een aldaar gerezen incident te beschouwen, zodat de nationale rechterlijke instantie over de kosten heeft te beslissen.

HET HOF VAN JUSTITIE (Zesde kamer),

uitspraak doende op de door de Court of Appeal (England & Wales) (Civil Division) bij beschikking van 22 februari 2001 gestelde vragen, verklaart voor recht:

1) **Producten kunnen met het oog op de toepassing van artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a-i of iii, van richtlijn 65/65/EEG van de Raad van 26 januari 1965 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke**

bepalingen inzake geneesmiddelen, in de versie die voortvloeit uit de richtlijnen 87/21/EEG van de Raad van 22 december 1986, 89/341/EEG van de Raad van 3 mei 1989 en 93/39/EEG van de Raad van 14 juni 1993, niet in wezen gelijkwaardig worden geacht wanneer zij niet bio-equivalent zijn.

2) In het kader van de procedure van artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a-i of iii, van de gewijzigde richtlijn 65/65 moet met het oog op de vaststelling van de farmaceutische vorm van een geneesmiddel rekening worden gehouden met de vorm waarin dit wordt aangeboden en de vorm waarin het wordt toegediend, met inbegrip van de fysieke vorm. In dit verband moeten geneesmiddelen als die welke in het hoofdgeding aan de orde zijn, die worden aangeboden in de vorm van een oplossing die voor de toediening aan de patiënt met een drank moet worden aangelengd en die na verdunning respectievelijk een macro-emulsie, een micro-emulsie en een nano-dispersie vormen, worden geacht dezelfde farmaceutische vorm te hebben, mits de verschillen met betrekking tot de vorm van toediening uit wetenschappelijk oogpunt niet beduidend zijn.

3) Het voorbehoud, dat wil zeggen de verkorte, hybride procedure van artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a, laatste alinea, van de gewijzigde richtlijn 65/65, is van toepassing op de aanvragen van een vergunning voor het in de handel brengen die krachtens punt 8, sub a-i of iii, van die bepaling worden ingediend.

Een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel kan op grond van het voorbehoud worden ingediend onder verwijzing naar een toegelaten geneesmiddel, op voorwaarde dat het geneesmiddel waarvoor de vergunning voor het in de handel brengen wordt aangevraagd in wezen gelijkwaardig is aan het toegelaten geneesmiddel, in voorkomend geval met uitzondering van een of verscheidene van de in het voorbehoud genoemde verschillen.

4) Bij het onderzoek van een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van een nieuw product C, die krachtens artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a-iii, van de gewijzigde richtlijn 65/65 is ingediend onder verwijzing naar een sinds meer dan zes of tien jaar toegelaten product A, is de bevoegde autoriteit van een lidstaat bevoegd om zich met het oog op de afgifte van de vergunning voor het in de handel brengen, zonder de toestemming van degene die voor het op de markt brengen verantwoordelijk is, te baseren op gegevens die zijn overgelegd ter ondersteuning van een product B, dat in de loop van de laatste zes of tien jaar krachtens de verkorte, hybride procedure van artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a, van de gewijzigde richtlijn 65/65 is toegelaten onder verwijzing naar product A, wanneer genoemde gegevens bestaan in klinische proeven die zijn uitgevoerd om aan te tonen dat product B veilig is, ofschoon het een hogere biodisponibiliteit heeft dan product A wanneer het in dezelfde dosering wordt toegediend.

5) De bevoegde autoriteit van een lidstaat maakt bij het onderzoek van twee hybride aanvragen van een vergunning voor het in de handel brengen van de producten B en C, die zijn ingediend krachtens artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a, laatste alinea, van de gewijzigde richtlijn 65/65 en waarbij wordt verwezen naar een product A, geen inbreuk op het algemene non-discriminatiebeginsel wanneer zij aan de afgifte van de vergunning voor het in de handel brengen de voorwaarde verbindt dat volledige klinische gegevens met betrekking tot de biodisponibiliteit voor product B worden overgelegd, maar na onderzoek van de voor product B overgelegde gegevens niet dezelfde gegevens verlangt voor product C.

Skouris Gulmann Cunha Rodrigues

Puissochet Schintgen

Uitgesproken ter openbare terechtzitting te Luxemburg op 29 april 2004.

De griffier

R. Grass

De president

V. Skouris