SENTENCIA DEL TRIBUNAL DE JUSTICIA (Sala Sexta)
de 29 de abril de 2004 *

En el asunto C-106/01,

que tiene por objeto una petición dirigida al Tribunal de Justicia, con arreglo al artículo 234 CE, por la Court of Appeal (England and Wales) (Civil Division) (Reino Unido), destinada a obtener, en el litigio pendiente ante dicho órgano jurisdiccional entre

The Queen, a instancia de

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd,

y

The licensing Authority established by the Medicines Act 1968 (representada por The Medicines Control Agency),

* Lengua de procedimiento: inglés.

con intervención de:

SangStat UK Ltd

e

Imtix-SangStat UK Ltd,

una decisión prejudicial sobre la interpretación del artículo 4, párrafo tercero, número 8, letra a), de la Directiva 65/65/CEE del Consejo, de 26 de enero de 1965, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas, sobre medicamentos (DO 1965, 22, p. 369; EE 13/01, p. 18), en su versión modificada por las Directivas 87/21/CEE del Consejo, de 22 de diciembre de 1986 (DO 1987, L 15, p. 36), 89/341/CEE del Consejo, de 3 de mayo de 1989 (DO L 142, p. 11), y 93/39/CEE del Consejo, de 14 de junio de 1993 (DO L 214, p. 22),

EL TRIBUNAL DE JUSTICIA (Sala Sexta),

integrado por el Sr. V. Skouris, en funciones de Presidente de la Sala Sexta, y los Sres. C. Gulmann (Ponente), J.-N. Cunha Rodrigues, J.-P. Puissochet y R. Schintgen, Jueces;

Abogado General: Sr. F.G. Jacobs;
Secretaria: Sra. M.-F. Contet, administradora principal;

consideradas las observaciones escritas presentadas:

— en nombre de Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, por el Sr. I. Dodds-Smith y la Sra. R. Hughes, Solicitors, el Sr. D. Anderson, QC, y la Sra. J. Stratford, Barrister;

— en nombre de SangStat UK Ltd e Imtix-SangStat UK Ltd, por el Sr. T. Cook y la Sra. J. Mutimear, Solicitors;

— en nombre del Gobierno del Reino Unido, por los Sres. J.E. Collins, en calidad de agente, P. Sales, Barrister, y R. Singh, QC;

— en nombre del Gobierno danés, por el Sr. J. Molde, en calidad de agente;

— en nombre del Gobierno francés, por el Sr. G. de Bergues y la Sra. R. Loosli-Surrans, en calidad de agentes;

— en nombre del Gobierno portugués, por el Sr. L.I. Fernandes, en calidad de agente;

— en nombre de la Comisión de las Comunidades Europeas, por los Sres. H.C. Støvlbæk y R. Wainwright, en calidad de agentes;

habiendo considerado el informe para la vista;

oídas las observaciones orales de Novartis Pharmaceuticals UK Ltd; de SangStat UK Ltd e Imtix-SangStat (UK) Ltd; del Gobierno del Reino Unido, representado por los Sres. K. Manji, en calidad de agente, y P. Sales; del Gobierno danés; del Gobierno neerlandés, representado por la Sra. J.G.M. van Bakel, en calidad de agente, y de la Comisión, representada por los Sres. H.C. Støvlbæk y M. Shotter, en calidad de agente, en la vista de 7 de noviembre de 2002;

oídas las conclusiones del Abogado General, presentadas en audiencia pública el 23 de enero de 2003;

dicta la siguiente

Sentencia

1 Mediante resolución de 22 de febrero de 2001, recibida en el Tribunal de Justicia el 5 de marzo siguiente, la Court of Appeal (England and Wales) (Civil Division) planteó, con arreglo al artículo 234 CE, seis cuestiones prejudiciales sobre la interpretación del artículo 4, párrafo tercero, número 8, letra a), de la Directiva 65/65/CEE del Consejo, de 26 de enero de 1965, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas, sobre medicamentos (DO 1965, 22, p. 369; EE 13/01, p. 18), en su versión modificada por las Directivas 87/21/CEE del Consejo, de 22 de diciembre de 1986 (DO 1987, L 15, p. 36), 89/341/CEE del Consejo, de 3 de mayo de 1989 (DO L 142, p. 11), y 93/39/CEE del Consejo, de 14 de junio de 1993 (DO L 214, p. 22) (en lo sucesivo, «Directiva 65/65»).

2 Dichas cuestiones se suscitaron en el marco de un litigio entre Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (en lo sucesivo, «Novartis») y The Medicines Control Agency (Agencia de control de medicamentos; en lo sucesivo, «MCA»), en relación con la expedición por ésta de dos autorizaciones de comercialización (en lo sucesivo, «AC») de un medicamento.

Marco normativo

3 El artículo 3 de la Directiva 65/65 exige conceder una AC como condición necesaria para que se pueda comercializar un medicamento en un Estado miembro.

4 El artículo 4 de dicha Directiva dispone:

«Con objeto de lograr la autorización de comercialización prevista en el artículo 3, el responsable de ésta presentará una solicitud a la autoridad competente del Estado miembro.

[...]

Esta solicitud irá acompañada de los siguientes datos y documentos:

[...]

8. Resultado de las pruebas:

— fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas;

— farmacológicas y toxicológicas;

— clínicas.

No obstante, sin perjuicio del derecho relativo a la protección de la propiedad industrial y comercial:

a) El solicitante no tendrá obligación de facilitar los resultados de las pruebas farmacológicas y toxicológicas, o los de las pruebas clínicas, si puede demostrar:

i) que el medicamento es esencialmente similar a algún producto autorizado en el país para el que se curse la solicitud y que la persona responsable de la comercialización del medicamento original consiente en que, para el estudio de la solicitud de que se trate, se haga uso de la documentación farmacológica, toxicológica o clínica que obra en el expediente del medicamento original,

[...]

iii) bien que el medicamento es esencialmente similar a algún otro producto autorizado en la Comunidad, según las disposiciones comunitarias vigentes, desde hace seis años como mínimo y comercializado en el Estado miembro para el que se curse la solicitud; el citado período se elevará a diez años cuando se trate de medicamentos de alta tecnología en el sentido de la parte A del Anexo de la Directiva 87/22/CEE, o de medicamentos de los mencionados en la parte B del Anexo de dicha Directiva y que haya seguido el procedimiento señalado en el artículo 2 de la misma; además, los Estados miembros podrán igualmente ampliar el citado período a diez años, mediante una decisión única que cubra todos los productos comercializados en sus respectivos territorios, cuando estimen que así lo exigen las necesidades de la salud pública. Los Estados miembros podrán suspender la aplicación del período de seis años antes mencionado una vez pasada la fecha del agotamiento de la patente que ampare el producto original.

Sin embargo, en los casos en que el medicamento esté destinado a una utilización terapéutica diferente o deba administrarse por vías diferentes o con dosificación diferente con respecto a los otros medicamentos comercializados, deberán facilitarse los resultados de las pruebas farmacológicas, toxicológicas y/o clínicas apropiadas.

b) [...]»

5 Los procedimientos establecidos en el artículo 4, párrafo tercero, número 8, letra a), incisos i) a iii), de la Directiva 65/65 suelen ser designados con el nombre de «procedimientos abreviados». El procedimiento específico de obtención de las AC que prevé el artículo 4, párrafo tercero, número 8, letra a), última frase (en lo sucesivo, «reserva»), es un procedimiento abreviado denominado «híbrido».

6 Haciendo uso de la facultad concedida a los Estados miembros en el artículo 4, párrafo tercero, número 8, letra a), inciso iii), de la Directiva 65/65 el Reino Unido estableció en diez años el período mencionado en dicha disposición.

7 Por último, el artículo 5 de la Directiva 65/65 dispone:

«Se denegará la autorización a que se refiere el artículo 3 cuando de la comprobación de los datos y documentos enumerados en el artículo 4, se desprenda que el medicamento es nocivo en sus condiciones normales de empleo, o que el medicamento no tiene efecto terapéutico alguno o éste no ha sido suficientemente justificado por el solicitante, o que el medicamento no tiene la composición cualitativa y cuantitativa declarada.

Se denegará asimismo la autorización cuando la documentación y los datos que se hubieran presentado como fundamento de la solicitud no se ajusten a lo dispuesto en el artículo 4.»

Litigio principal y cuestiones prejudiciales

8 Los productos Sandimmun, Neoral, SangCya y Acceptine son inmunosupresores que tienen como principio activo la ciclosporina. El Sandimmun y el Neoral son productos de Novartis. La SangCya y el Acceptine, productos que pueden considerarse idénticos para el presente asunto (en lo sucesivo, los dos juntos, «SangCya»), son fabricados por SangStat UK Ltd e Imtix-SangStat UK Ltd (en lo sucesivo, las dos juntas, «SangStat»).

9 La ciclosporina se utiliza principalmente para prevenir el rechazo de órganos o tejidos en los casos de transplantes. También se utiliza en el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes, entre las que se hallan la soriasis grave, la artritis reumática activa grave, el síndrome nefrítico grave y el eczema.

10 El Sandimmun, el Neoral y la SangCya deben ser administrados por vía oral a los pacientes. Se presentan, en el estadio del producto terminado, en forma de solución. El paciente los toma mezclados con alguna bebida. No obstante, existen diferencias entre estos productos. Cuando son diluidos para administrarlos al paciente, reaccionan de forma diferente. Mientras que, en un medio acuoso, el Sandimmun forma una macroemulsión el Neoral forma una microemulsión y la SangCya experimenta un proceso de nanodispersión. Estos factores tienen efectos sobre su biodisponibilidad, es decir, sobre el grado y la velocidad de absorción por el organismo y su desplazamiento a la zona de actuación.

11 La biodisponibilidad es importante porque la ciclosporina tiene un reducido índice terapéutico (margen de dosificación en el que se observa una eficacia clínica a un nivel de seguridad aceptable). Si la sangre de un paciente sometido a un trasplante contiene una tasa de ciclosporina demasiado baja, aumenta el riesgo de un rechazo grave y crónico. A la inversa, si esa tasa es demasiado alta, se corre el riesgo de deteriorar las funciones renales y se puede suprimir el sistema de inmunidad del paciente. Así pues, el paciente puede desarrollar infecciones puntuales y, eventualmente, un linfoma. Para cada uno de esos productos, tras administrar una dosis inicial a los niveles recomendados, se vigila la tasa efectiva de ciclosporina en la sangre de cada paciente y, en consecuencia, se puede adaptar la dosis de mantenimiento que se ha de administrar por un largo período al sujeto para que la tasa permanezca en los límites del índice terapéutico.

12 El Sandimmun fue el primer fármaco de ciclosporina que se autorizó en la Comunidad. Fue autorizado en 1983 a raíz de la presentación por Sandoz Pharmaceuticals UK Ltd, actualmente Novartis, del expediente informativo completo exigido en virtud de la Directiva 65/65. Por consiguiente, han transcurrido más de diez años desde la primera AC del Sandimmun en la Comunidad y ha expirado la protección de los datos concedida por diez años a Novartis con arreglo a dicha Directiva. La patente que protege al Sandimmun también ha expirado.

13 Para superar los problemas de absorción y de administración del Sandimmun, Novartis inició un programa de investigación y desarrollo destinado a producir un medicamento basado en ciclosporina que fuese más eficaz que el Sandimmun.

14 Así, Novartis desarrolló el Neoral y obtuvo una patente por la fórmula de ciclosporina de este producto. La primera AC del Neoral en la Comunidad se concedió el 3 de mayo de 1994 en Alemania. En el Reino Unido se concedió una AC el 29 de marzo de 1995. La solicitud dirigida a la MCA, en forma abreviada híbrida, se refería, con el consentimiento de la persona responsable, a los datos relativos al Sandimmun, de conformidad con el artículo 4, párrafo tercero, número 8, letra a), inciso i), de la Directiva 65/65. Sin embargo, con arreglo a la reserva dicha solicitud incluía asimismo los datos procedentes de otros estudios y análisis clínicos, habida cuenta de que el Neoral presentaba algunas diferencias frente al producto de referencia. Las indicaciones autorizadas para el Neoral incluyen todas las que ya habían sido autorizadas para el Sandimmun. Desde enero de 1997 el Neoral está autorizado también para el tratamiento del síndrome exótico nefrótico esteroide-dependiente o resistente a los esteroides en los adultos y en los niños. El Sandimmun y el Neoral coexisten en el mercado británico, pero el primero sólo representa un bajo porcentaje del total del mercado de la ciclosporina, en comparación con el segundo.

15 El Neoral se absorbe más rápidamente y con mayor regularidad en la sangre de los pacientes que el Sandimmun. La influencia de los alimentos que se ingieren simultáneamente y de otros factores variables se reduce sensiblemente con el Neoral frente al Sandimmun. Los ensayos demostraron que el Neoral posee una biodisponibilidad superior en un 29 %, aproximadamente, al Sandimmun.

16 El 27 de enero de 1999 la MCA expidió dos AC a SangStat para la SangCya, en virtud del artículo 4, párrafo tercero, número 8, letra a), inciso iii), de la Directiva 65/65, en el marco del procedimiento abreviado híbrido. El producto de referencia era el Sandimmun que, a diferencia del Neoral, estaba autorizado en la Comunidad desde hacía más de diez años.

17 La SangCya no se desarrolló como copia del Sandimmun o del Neoral, ni es idéntica a este último. Está cubierta por solicitudes de patente y por patentes concedidas en Estados Unidos.

18 SangStat presentó con su solicitud datos destinados a demostrar la suprabiodisponibilidad de la SangCya frente al Sandimmun así como la similitud esencial de los productos. También adjuntó a su solicitud estudios destinados a demostrar la bioequivalencia entre la SangCya y el Neoral comercializado en Estados Unidos.

19 Para la concesión de las AC para la SangCya, la MCA también se basó en datos facilitados por Novartis en apoyo de su solicitud relativa al Neoral.

20 El procedimiento judicial nacional versa sobre las AC concedidas el 27 de enero de 1999 por la MCA a SangStat para la SangCya. La acción iniciada por Novartis, para el control judicial de dichas AC, fue desestimada.

21 Novartis apeló ante la Court of Appeal y solicitó la anulación de las AC controvertidas. En apoyo de su recurso, Novartis alegó que la MCA había:

a) hecho referencia de manera ilegal al expediente relativo al Neoral (cuestión de la referencia);

b) declarado incorrectamente que la SangCya era esencialmente similar al Sandimmun, con lo que se dispensaba a SangStat de la obligación de demostrar que su producto era seguro a pesar de no existir bioequivalencia con el Sandimmun (cuestión de la similitud esencial);

c) vulnerado el principio de no discriminación entre Novartis y SangStat respecto al procedimiento de autorización (cuestión de la no discriminación).

22 La MCA alegó que:

a) tenía derecho a referirse a toda la información de que disponía para determinar si un producto para el que se había solicitado una AC era seguro;

b) las cuestiones de similitud esencial consistían fundamentalmente en cuestiones de hecho, de grado o de valoración pericial para las autoridades nacionales competentes, que disponían de un margen de apreciación para tratar cuestiones como la de si los productos tienen la misma forma farmacéutica, sin que se exija la bioequivalencia, en todo caso, para demostrar la similitud esencial;

c) no se había vulnerado el principio de no discriminación dado que Novartis y SangStat no se hallaban en situaciones similares y que, en todo caso, razones objetivas y legales permitían efectuar una distinción entre ellas.

23 En dichas circunstancias, la Court of Appeal (England and Wales) (Civil Division) decidió suspender el procedimiento y plantear al Tribunal de Justicia las cuestiones prejudiciales siguientes:

«1) ¿Puede la autoridad nacional competente hacer referencia, sin consentimiento del responsable de la comercialización, a datos que se aportaron en apoyo de un producto B que se autorizó en los últimos seis o diez años al examinar una solicitud de autorización de comercialización relativa a un nuevo producto C, presentada al amparo del artículo 4, número 8, letra a), inciso iii), de la Directiva 65/65 que hace referencia a un producto A autorizado más de seis o diez años antes?

2) En caso afirmativo, ¿puede efectuarse tal referencia cuando:

   a) el producto B se autorizó con arreglo al procedimiento abreviado híbrido previsto en el artículo 4, número 8, letra a), en relación con el producto A, y

   b) los datos a los que se hace referencia son los ensayos clínicos que la autoridad nacional competente consideró necesarios para conceder la autorización de comercialización y se presentaron para demostrar que dicho producto B es seguro, a pesar de su suprabiodisponibilidad en relación con el producto A cuando se administra en la misma dosis?

3) a) ¿Se aplica la frase final del artículo 4, número 8, letra a), de la Directiva 65/65 ("la reserva") únicamente a las solicitudes presentadas al amparo del artículo 4, número 8, letra a), inciso iii), o también a las presentadas al amparo del artículo 4, número 8, letra a), inciso i)?

   b) ¿Es la similitud esencial un requisito previo para hacer uso de la reserva?

4) ¿Pueden los productos ser esencialmente similares, a efectos del artículo 4, número 8, letra a), incisos i) y iii), cuando no son bioequivalentes? En caso afirmativo, ¿en qué circunstancias?

5) ¿Cuál es el significado de la expresión "forma farmacéutica", en el sentido de la sentencia dictada por el Tribunal de Justicia en el asunto Generics (UK) y

otros? En particular, ¿tienen dos productos la misma forma farmacéutica cuando se administran al paciente en forma de solución diluida en una macroemulsión, una microemulsión y una nanodispersión, respectivamente?

6) ¿Se ajusta al principio general de no discriminación el hecho de que la autoridad nacional competente que tenga que tramitar solicitudes híbridas de autorizaciones de comercialización, presentadas al amparo del artículo 4, número 8, letra a), de la Directiva 65/65, en relación con el producto A para dos productos de los cuales ninguno es bioequivalente al producto A:

   i) indique que, para conceder una autorización de comercialización para el producto B, es necesario que la solicitud se base en datos clínicos completos del tipo exigido por el anexo de la Directiva 75/318/CEE, parte 4, letra F; pero,

   ii) tras tener en cuenta los datos presentados en apoyo del producto B, conceda una autorización de comercialización para el producto C, si dicha solicitud se basa en ensayos que no reúnen los requisitos que impone la parte 4, letra F, del anexo de la Directiva 75/318/CEE?»

Observaciones previas

24 En virtud del artículo 4, párrafo tercero, número 8, letra a), inciso iii), de la Directiva 65/65, siempre que se demuestre que un medicamento es esencialmente similar a algún otro producto autorizado en la Comunidad desde hace seis años como mínimo y comercializado en el Estado miembro para el que se curse la solicitud, el solicitante no está obligado a proporcionar los resultados de las pruebas farmacológicas, toxicológicas y clínicas. A tenor de la última frase de esta

disposición «en los casos en que el medicamento esté destinado a una utilización terapéutica diferente o deba administrarse por vías diferentes o con dosificación diferente con respecto a los otros medicamentos comercializados, deberán facilitarse los resultados de las pruebas farmacológicas, toxicológicas y/o clínicas apropiadas».

25 El litigio en el procedimiento principal versa en especial sobre la cuestión de si la MCA podía, de conformidad con esa disposición, dispensar a SangStat de proporcionar aquellos resultados basándose en los ya facilitados por Novartis en los procedimientos de concesión a esta sociedad de las AC para el Sandimmun y el Neoral.

26 Respecto a esta cuestión, deben tenerse en cuenta los elementos siguientes:

— el Neoral y la SangCya no son bioequivalentes dado que su biodisponibilidad es diferente;

— el Neoral estaba autorizado desde hacía menos de diez años;

— el Neoral es un desarrollo del Sandimmun; Novartis obtuvo la AC para el Neoral con arreglo al procedimiento abreviado híbrido.

27 Las cuestiones prejudiciales están destinadas a esclarecer, en particular, si en dichas circunstancias se aplica la dispensa de proporcionar la documentación farmacológica, toxicológica y clínica, como se prevé en el artículo 4, párrafo tercero, número 8, letra a), inciso iii), de la Directiva 65/65, en relación con lo

dispuesto en la reserva, o si la documentación facilitada por Novartis en el procedimiento de AC para el Neoral debe estar protegida por un nuevo período de seis o diez años, de modo que no pueda ser utilizada por SangStat en el marco del examen de la solicitud de AC de la SangCya.

28 Es preciso recordar que en su sentencia de 3 de diciembre de 1998, Generics (UK) y otros (C-368/96, Rec. p. I-7967), el Tribunal de Justicia interpretó el artículo 4, número 8, letra a), inciso iii), de la Directiva 65/65 y declaró en particular que:

— el procedimiento establecido por esta disposición permite al segundo solicitante de una AC para un producto determinado ahorrarse el tiempo y los costes necesarios para reunir los datos farmacológicos, toxicológicos y clínicos. También permite, conforme al cuarto considerando de la Directiva 87/21, evitar, por razones de orden público, la repetición sin imperiosa necesidad de las pruebas en personas o animales [sentencia Generics (UK) y otros, antes citada, apartado 4];

— en el marco del procedimiento abreviado, la obligación de realizar las pruebas farmacológicas, toxicológicas y clínicas se sustituye por la de demostrar que la especialidad farmacéutica es análoga a una especialidad autorizada como mínimo seis o diez años antes en la Comunidad y comercializada en el Estado miembro en que se efectúa la solicitud hasta tal punto que no presenta diferencias significativas respecto de esta última desde el punto de vista de la seguridad y la eficacia, y que, por tanto, es esencialmente similar al producto ya autorizado [sentencia Generics (UK) y otros, antes citada, apartado 24];

— una especialidad farmacéutica es esencialmente similar, en el sentido del artículo 4, número 8, letra a), inciso iii), de la Directiva 65/65, a una especialidad original cuando reúne los criterios de identidad de la

composición cualitativa y cuantitativa en principios activos, identidad de la forma farmacéutica y bioequivalencia, siempre que no resulte, a la luz de los conocimientos científicos, que presenta diferencias significativas en relación con la especialidad original desde el punto de vista de la seguridad o la eficacia [sentencia Generics (UK) y otros, antes citada, apartado 36];

— una especialidad farmacéutica esencialmente similar a un producto autorizado, como mínimo, seis o diez años antes en la Comunidad y comercializado en el Estado miembro en el que se presenta la solicitud puede ser autorizada para todas las indicaciones terapéuticas ya autorizadas para dicho producto, aunque algunas indicaciones terapéuticas nuevas hayan sido autorizadas desde hace menos de seis o diez años [sentencia Generics (UK) y otros, antes citada, apartado 53]. A este respecto, el Tribunal de Justicia ha señalado que corresponde, en su caso, al legislador comunitario, adoptar, en el ámbito armonizado de que se trata en el presente asunto, medidas destinadas a reforzar el régimen de protección concedido a las empresas innovadoras [sentencia Generics (UK) y otros, antes citada, apartado 52].

29 A continuación, se ha de añadir que la Court of Appeal señala acertadamente en su resolución de remisión que la autoridad competente de un Estado miembro debe examinar si el medicamento es seguro y eficaz cuando resuelve sobre las solicitudes de AC, y que, por lo tanto, puede tener en cuenta todos los demás datos de que disponga, cualquiera que sea su fuente, en la medida en que esos datos demuestren que el producto es nocivo o que su eficacia es deficiente.

30 En efecto, se ha de recordar que, como se indica en el primer considerando de la Directiva 65/65, toda regulación en materia de producción y distribución de los medicamentos debe tener por objetivo esencial la salvaguardia de la salud pública.

31 Por lo tanto y de conformidad con el artículo 5, párrafo primero, de la Directiva 65/65, se denegará la solicitud de AC especialmente cuando de la base de datos de que dispone la autoridad competente se desprenda que el medicamento es nocivo o ineficaz. Evidentemente, no se le impide fundamentar su denegación en los datos aportados por otros solicitantes, aun cuando se trate de datos protegidos en el sentido del artículo 4, párrafo tercero, número 8, letra a), inciso iii), de la Directiva 65/65.

32 Por último, procede señalar que el Tribunal de Justicia considera adecuado responder en primer lugar a las cuestiones cuarta y quinta, en segundo lugar a la cuestión tercera, en tercer lugar a las cuestiones primera y segunda y, al final, a la cuestión sexta.

Sobre las cuestiones cuarta y quinta

Sobre la cuarta cuestión

33 Con arreglo al artículo 4, párrafo tercero, número 8, letra a), inciso iii), de la Directiva 65/65, tal como ha sido interpretado por el Tribunal de Justicia, no se puede considerar que un medicamento es esencialmente similar al medicamento original si no reúne los criterios de identidad de la composición cualitativa y cuantitativa en principios activos, identidad de la forma farmacéutica y bioequivalencia [véase la sentencia Generics (UK) y otros, antes citada, apartados 36 y 37].

34 Lo mismo sucede con el artículo 4, párrafo tercero, número 8, letra a), inciso i), de la Directiva 65/65. Los dos procedimientos abreviados controvertidos sólo se distinguen en que el derecho de recurrir a la documentación farmacológica, toxicológica o clínica que figura en el expediente del medicamento de referencia

depende, en el caso de uno, del consentimiento de la persona responsable de la comercialización de dicho medicamento y, en el caso del otro, de que hayan transcurrido seis o diez años desde que se autorizó este último medicamento en la Comunidad.

35 Por consiguiente, procede responder a la cuarta cuestión que los productos que no sean bioequivalentes no pueden considerarse esencialmente similares a efectos del artículo 4, párrafo tercero, número 8, letra a), incisos i) o iii), de la Directiva 65/65.

Sobre la quinta cuestión

36 Ni la Directiva 65/65, ni en general la normativa comunitaria en materia de medicamentos vigente en el momento de producirse los hechos del procedimiento principal definen el concepto de forma farmacéutica.

37 Según la lista de términos estándar de la Farmacopea Europea, elaborada bajo los auspicios del Consejo de Europa, la forma farmacéutica se define como la combinación de la forma en que un producto farmacéutico es presentado por el fabricante y la forma en que es administrado, incluida la forma física.

38 En virtud del anexo de la Directiva 91/507/CEE de la Comisión, de 19 de julio de 1991, por la que se modifica el anexo de la Directiva 75/318/CEE del Consejo relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxicofarmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos (DO L 270, p. 32), los solicitantes de AC deben preparar a distintos efectos la documentación y la información que deben

presentar con arreglo al artículo 4 de la Directiva 65/65, de conformidad con las indicaciones que figuran en la Farmacopea Europea. En particular, en la segunda parte, letra E, número 1, de dicho anexo se establece en especial que las disposiciones de las monografías de la Farmacopea Europea sobre las formas farmacéuticas se apliquen a los productos definidos en él.

39 En dichas circunstancias, la lista de términos estándar de la Farmacopea Europea puede proporcionar criterios útiles para definir el concepto de forma farmacéutica de un medicamento con objeto de examinar la cuestión de si los medicamentos de que se trata son esencialmente similares.

40 Por consiguiente, con dicha finalidad procede tener en cuenta la forma en la que el medicamento es presentado por el fabricante y la forma en la que es administrado, incluida la forma física.

41 En lo que respecta al Sandimmun, al Neoral y a la SangCya, se presentan en forma de solución destinada a ser diluida en bebidas para su administración al paciente. El hecho de que, tras ser diluidos, los tres productos tengan el aspecto, respectivamente, de una macroemulsión, una microemulsión y una nanodispersión, aunque puede aportar precisiones en cuanto a la forma de administración de los productos no impide que se pueda considerar que tienen la misma forma farmacéutica al examinar la cuestión de si son esencialmente similares en el sentido del artículo 4, párrafo tercero, número 8, letra a), incisos i) o iii), de la Directiva 65/65, siempre que las diferencias en relación con la forma de administración no sean significativas desde un punto de vista científico, tal como sostienen fundamentalmente el Gobierno del Reino Unido y la Comisión.

42 En consecuencia, procede responder a la quinta cuestión que en el marco del procedimiento establecido en el artículo 4, párrafo tercero, número 8, letra a), incisos i) o iii), de la Directiva 65/65, ha de tenerse en cuenta para determinar la forma farmacéutica de un medicamento, la forma en la que se presenta y la forma en la que es administrado, incluida la forma física. En este contexto se debe considerar que medicamentos como las controvertidos en el procedimiento principal, que se presentan en forma de solución destinada a ser diluida en bebidas para su administración al paciente y que, tras su disolución, forman, respectivamente, una macroemulsión, una microemulsión y una nanodispersión, tienen la misma forma farmacéutica, siempre que las diferencias relativas a la forma de administración no sean significativas desde un punto de vista científico.

Sobre la tercera cuestión

Sobre la primera parte de la tercera cuestión

43 SangStat y Novartis, así como los Gobiernos francés y del Reino Unido sostienen que la reserva no solamente se aplica a las solicitudes presentadas en virtud del artículo 4, párrafo tercero, número 8, letra a), inciso iii), sino también a las presentadas de conformidad con el número 8, letra a), inciso i), de dicha disposición.

44 Procede acoger esta tesis.

45 En efecto, la diferencia entre esos dos procedimientos abreviados, como se ha declarado en el apartado 34 de la presente sentencia, no puede justificar que el procedimiento abreviado híbrido establecido por la reserva se limite a la hipótesis contemplada en el artículo 4, párrafo tercero, número 8, letra a), inciso iii), de la Directiva 65/65.

46 A este respecto, es preciso recordar que, a tenor del cuarto considerando de la Directiva 87/21, razones de orden público se oponen a que las pruebas en personas o animales se repitan sin necesidad imperiosa. Pues bien, si resulta inadecuado desde un punto de vista ético y científico repetir todas las pruebas para una solicitud que ya responde a todos los criterios exigidos por el artículo 4, párrafo tercero, número 8, letra a), inciso iii), de la Directiva 65/65, resulta igualmente inadecuado repetir esas pruebas para una solicitud que ya responde a los criterios enunciados en el inciso i) de ese mismo precepto.

47 En consecuencia, procede responder a la primera parte de la tercera cuestión que la reserva, a saber, el procedimiento abreviado híbrido previsto en el artículo 4, párrafo tercero, número 8, letra a), último párrafo, de la Directiva 65/65, se aplica a las solicitudes de AC presentadas en virtud del número 8, letra a), incisos i) o iii), de dicha disposición.

Sobre la segunda parte de la tercera cuestión

48 SangStat, los Gobiernos danés y del Reino Unido, así como la Comisión alegan que la aplicación de la reserva no se limita a los casos en que el medicamento para el que se solicita una AC es esencialmente similar a un producto autorizado.

49 A este respecto, procede señalar que según el propio tenor del artículo 4, párrafo tercero, número 8, letra a), inciso iii), de la Directiva 65/65, relativo al procedimiento abreviado, en relación con lo dispuesto en la reserva, la similitud esencial entre el medicamento para el que se solicita una AC y el medicamento de referencia constituye el pilar para la aplicación de la reserva.

50 Así pues, el caso contemplado en la reserva, en el que el nuevo medicamento sólo difiere del medicamento de referencia en sus indicaciones terapéuticas, se refiere a medicamentos esencialmente similares, a saber, con la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos, la misma forma farmacéutica y que cumplen el criterio de la bioequivalencia [véase la sentencia Generics (UK) y otros, antes citada, apartados 36 y 42].

51 En cambio, como han indicado SangStat, los Gobiernos danés y del Reino Unido, así como la Comisión, no sucede lo mismo con un medicamento que deba administrarse por vías diferentes o en dosis diferentes en relación con el medicamento de referencia, puesto que, en general, no posee la misma biodisponibilidad que este último y que, por tanto, no es bioequivalente del medicamento de referencia.

52 En consecuencia, si sólo se pudiera utilizar la reserva cuando el medicamento de que se trate sea esencialmente similar al medicamento de referencia y por tanto, en particular, bioequivalente a este último, la reserva sería en gran medida inoperante respecto a los medicamentos que deban ser administrados por vías diferentes o en dosis diferentes en relación con otros medicamentos comercializados.

53 Además, en la Nota explicativa para los solicitantes de AC de medicamentos de uso humano en los Estados miembros de la Comunidad Europea, publicada por la Comisión en 1993, se preveía expresamente que se pudiese aplicar la reserva cuando un nuevo medicamento no reuniera los criterios estrictos de la similitud esencial al compararlo con el medicamento de referencia.

54 Cuando el nuevo medicamento debe ser administrado por vías diferentes o en dosis diferentes en relación con el medicamento de referencia, la obligación que incumbe al solicitante en virtud de la reserva de proporcionar los resultados de las

pruebas farmacológicas, toxicológicas y clínicas adecuadas está destinada a facilitar la prueba de la seguridad y la eficacia de dicho medicamento [véase en este sentido la sentencia Generics (UK) y otros, antes citada, apartado 23].

55 Habida cuenta de lo anterior, procede responder a la segunda parte de la tercera cuestión que una solicitud de AC de un medicamento puede presentarse en virtud de la reserva, refiriéndose a un medicamento autorizado, siempre que el medicamento para el que se solicita la AC sea esencialmente similar al medicamento autorizado, a excepción, en su caso, de una o varias diferencias mencionadas en la reserva.

Sobre las cuestiones primera y segunda

56 Mediante estas dos cuestiones, que procede examinar conjuntamente, el órgano jurisdiccional remitente solicita que se dilucide si, al examinar una solicitud de AC relativa a un nuevo producto C, presentada al amparo del artículo 4, párrafo tercero, número 8, letra a), inciso iii), de la Directiva 65/65, que hace referencia a un producto A autorizado más de seis o diez años antes, la autoridad nacional competente de un Estado miembro puede hacer referencia, sin el consentimiento del responsable de la comercialización, a datos que se aportaron en apoyo de un producto B que se autorizó en los últimos seis o diez años, en virtud del procedimiento abreviado híbrido del artículo 4, párrafo tercero, número 8, letra a), de la Directiva 65/65, haciendo referencia al producto A, aun cuando dichos datos consistan en pruebas clínicas proporcionadas para demostrar que el producto B es seguro aunque suprabiodisponible frente al producto A cuando se administra en la misma dosis.

57 Se ha de recordar que el solicitante de una AC para un medicamento esencialmente similar a un producto autorizado, como mínimo, seis o diez años antes en la Comunidad y comercializado en el Estado miembro en el que se

presenta la solicitud no está obligado, con arreglo al artículo 4, párrafo tercero, número 8, letra a), inciso iii), de la Directiva 65/65, a presentar la documentación farmacológica, toxicológica y química, sean cuales fueren las indicaciones terapéuticas a las que se refiere la documentación relativa al medicamento original, incluidas las autorizadas con una anterioridad de menos de seis o diez años [véase en este sentido la sentencia Generics (UK) y otros, antes citada, apartados 43 y 44].

58 Así pues, la documentación farmacológica, toxicológica y clínica en que se apoyan las nuevas indicaciones terapéuticas de un medicamento ya autorizado no está protegida por un nuevo plazo de seis o diez años.

59 Lo mismo se aplica a la documentación farmacológica, toxicológica y clínica aportada para un medicamento que deba ser administrado por vías diferentes o en dosis diferentes en relación con otros medicamentos comercializados.

60 Habida cuenta de la reserva, un medicamento de ese tipo constituye un desarrollo del medicamento original o de referencia, del mismo modo que un medicamento destinado a un uso terapéutico diferente frente al medicamento original o de referencia.

61 En este contexto, no es decisivo el hecho de que un medicamento administrado por vías diferentes o en dosis diferentes en relación con el medicamento de referencia no responde en general, como se ha recordado en el apartado 51 de la presente sentencia, a todos los criterios de similitud esencial, a diferencia del medicamento destinado a un uso terapéutico diferente frente a un medicamento de referencia.

62 A este respecto, es preciso señalar que la circunstancia de que el producto resultante del desarrollo del medicamento de referencia responda o no a todos los criterios de la similitud esencial en relación con este último, no está necesariamente ligado al coste o la dificultad que representa dicho desarrollo.

63 A mayor abundamiento, si el solicitante de una AC para un medicamento sólo pudiera remitirse a la documentación farmacológica, toxicológica y clínica relativa a los productos resultantes del desarrollo del medicamento de referencia cuando éste respondiera a todos los criterios de la similitud esencial, se le impediría en gran medida remitirse a dicha documentación en los casos en que esos productos sean administrados por vías diferentes o en dosis diferentes frente al medicamento de referencia, aun cuando tal remisión es posible cuando el producto está destinado a un uso terapéutico diferente frente al medicamento de referencia.

64 Por lo tanto, el solicitante de una AC para un medicamento puede remitirse a dicha documentación cuando los productos resultantes del desarrollo del medicamento de referencia y este último son esencialmente similares, a excepción, en su caso, de la vía de administración o la dosis.

65 Aun suponiendo que el producto B resultante del desarrollo del producto de referencia A sea esencialmente similar a este último, a excepción de su biodisponibilidad, dado que esta diferencia no es imputable a una diferencia relativa a la vía de administración o a la dosificación, el solicitante de una AC para el producto C puede legítimamente remitirse a la documentación clínica relativa al producto B.

66 En efecto, si el solicitante de una AC para el producto C puede remitirse, como se ha precisado en el apartado 64 de la presente sentencia, a la documentación

farmacológica, toxicológica y clínica relativa al producto B, resultante del desarrollo del producto de referencia A y esencialmente similar a este último, a excepción, en su caso, de la vía de administración o la dosificación, puesto que las diferencias debidas a estos últimos extremos implican generalmente que los productos A y B no son bioequivalentes (véase el apartado 51 de la presente sentencia), con mayor razón deberá poder hacerlo cuando los productos A y B sólo se distingan por su diferente biodisponibilidad, permaneciendo inalteradas la vía de administración y la dosificación.

67 Por consiguiente, para conceder la AC, la autoridad competente de un Estado miembro, al examinar una solicitud de AC para un nuevo producto C, presentada al amparo del artículo 4, párrafo tercero, número 8, letra a), inciso iii), de la Directiva 65/65, haciendo referencia a un producto A autorizado desde hace más de seis o diez años, puede referirse, sin el consentimiento del responsable de la comercialización, a datos presentados en apoyo de un producto B autorizado en los últimos seis o diez años, en virtud del procedimiento abreviado híbrido previsto en el artículo 4, párrafo tercero, número 8, letra a), de la Directiva 65/65, por referencia al producto A, aun cuando dichos datos consistan en pruebas clínicas proporcionadas para demostrar que el producto B es seguro aunque suprabiodisponible respecto al producto A cuando se administra en la misma dosis.

Sobre la sexta cuestión

68 Mediante esta cuestión, la Court of Appeal desea saber si al examinar dos solicitudes híbridas de AC para los productos B y C, presentadas al amparo de la reserva y que se refieren a un producto A, la autoridad competente de un Estado miembro vulnera el principio general de no discriminación si exige datos clínicos completos relativos a la biodisponibilidad para el producto B como requisito de

concesión de la AC, pero no exige los mismos datos para el producto C por haber examinado los datos presentados en apoyo del producto B.

69 Según jurisprudencia reiterada, el principio de igualdad de trato exige que no se traten de manera diferente situaciones comparables y que no se traten de manera idéntica situaciones diferentes, a no ser que dicho trato esté objetivamente justificado (véanse en particular, las sentencias de 13 de diciembre de 1984, Sermide, 106/83, Rec. p. 4209, apartado 28, y de 9 de septiembre de 2003, Milk Marque y National Farmer's Union, C-137/00, Rec. p. I-7975, apartado 126).

70 Ahora bien, la situación del solicitante de AC para el producto B no es en ningún caso comparable a la del solicitante de AC para el producto C. En efecto, en el momento en que este último presenta su solicitud de AC, el producto B ya ha sido autorizado y las autoridades se han asegurado de la seguridad y eficacia del producto.

71 Esta afirmación no prejuzga la cuestión de si la autoridad competente del Estado miembro podía basarse en los datos presentados en apoyo del producto B al examinar la solicitud de AC para el producto C.

72 Por consiguiente, procede responder a la sexta cuestión que al examinar dos solicitudes híbridas de AC para los productos B y C, presentadas al amparo de la reserva y que se refieren a un producto A, la autoridad competente de un Estado miembro no vulnera el principio general de no discriminación si exige los datos

clínicos completos relativos a la biodisponibilidad para el producto B como requisito para la concesión de la AC, no exigiendo los mismos datos para el producto C por haber examinado ya los datos presentados en apoyo del producto B.

Costas

73 Los gastos efectuados por los Gobiernos del Reino Unido, danés, francés, neerlandés y portugués, así como por la Comisión, que han presentado observaciones ante este Tribunal de Justicia, no pueden ser objeto de reembolso. Dado que el procedimiento tiene, para las partes del litigio principal, el carácter de un incidente promovido ante el órgano jurisdiccional nacional, corresponde a éste resolver sobre las costas.

En virtud de todo lo expuesto,

EL TRIBUNAL DE JUSTICIA (Sala Sexta),

pronunciándose sobre las cuestiones planteadas por la Court of Appeal (England and Wales) (Civil Division) mediante resolución de 22 de febrero de 2001, declara:

1) **Los productos que no sean bioequivalentes no pueden considerarse esencialmente similares a efectos del artículo 4, párrafo tercero, número 8, letra a), incisos i) o iii), de la Directiva 65/65/CEE del Consejo, de 26 de enero**

de 1965, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas, sobre medicamentos, en su versión modificada por las Directivas 87/21/CEE del Consejo, de 22 de diciembre de 1986, 89/341/CEE del Consejo, de 3 de mayo de 1989, y 93/39/CEE del Consejo, de 14 de junio de 1993.

2) En el marco del procedimiento establecido en el artículo 4, párrafo tercero, número 8, letra a), incisos i) o iii), de la Directiva 65/65, en su versión modificada, ha de tenerse en cuenta para determinar la forma farmacéutica de un medicamento, la forma en la que se presenta y la forma en la que es administrado, incluida la forma física. En este contexto se debe considerar que medicamentos como los controvertidos en el procedimiento principal, que se presentan en forma de solución destinada a ser diluida en bebidas para su administración al paciente y que, tras su disolución, forman, respectivamente, una macroemulsión, una microemulsión y una nanodispersión, tienen la misma forma farmacéutica, siempre que las diferencias relativas a la forma de administración no sean significativas desde un punto de vista científico.

3) La reserva, a saber, el procedimiento abreviado híbrido previsto en el artículo 4, párrafo tercero, número 8, letra a), último párrafo, de la Directiva 65/65, en su versión modificada, se aplica a las solicitudes de autorización de comercialización presentadas en virtud del número 8, letra a), incisos i) o iii), de dicha disposición.

Una solicitud de autorización de comercialización de un medicamento puede presentarse en virtud de la reserva, refiriéndose a un medicamento autorizado, siempre que el medicamento para el que se solicita la autorización de comercialización sea esencialmente similar al medicamento autorizado, a excepción, en su caso, de una o varias diferencias mencionadas en la reserva.

4) Para conceder la autorización de comercialización, la autoridad competente de un Estado miembro, al examinar una solicitud de autorización de comercialización para un nuevo producto C, presentada al amparo del artículo 4, párrafo tercero, número 8, letra a), inciso iii), de la Directiva 65/65, en su versión modificada, haciendo referencia a un producto A autorizado desde hace más de seis o diez años, puede referirse, sin el consentimiento del responsable de la comercialización, a datos presentados en apoyo de un producto B autorizado en los últimos seis o diez años, en virtud del procedimiento abreviado híbrido previsto en el artículo 4, párrafo tercero, número 8, letra a), de la Directiva 65/65, en su versión modificada, por referencia al producto A, aun cuando dichos datos consistan en pruebas clínicas proporcionadas para demostrar que el producto B es seguro aunque suprabiodisponible respecto al producto A cuando se administra en la misma dosis.

5) Al examinar dos solicitudes híbridas de autorización de comercialización para los productos B y C, presentadas al amparo del artículo 4, párrafo tercero, número 8, letra a), último párrafo, de la Directiva 65/65, en su versión modificada, y que se refieren a un producto A, la autoridad competente de un Estado miembro no vulnera el principio general de no discriminación si exige los datos clínicos completos relativos a la biodisponibilidad para el producto B como requisito para la concesión de la autorización de comercialización, no exigiendo los mismos datos para el producto C por haber examinado ya los datos presentados en apoyo del producto B.

Skouris Gulmann Cunha Rodrigues

Puissochet Schintgen

Pronunciada en audiencia pública en Luxemburgo, a 29 de abril de 2004.

El Secretario

R. Grass

El Presidente

V. Skouris