DOMSTOLENS DOM (sjätte avdelningen)
den 29 april 2004 *

I mål C-106/01,

angående en begäran enligt artikel 234 EG, från Court of Appeal (England and Wales) (Civil Division) (Förenade kungariket), att domstolen skall meddela ett förhandsavgörande i det vid den nationella domstolen anhängiga målet mellan

The Queen, på begäran av

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd

och

The licensing Authority established by the Medicines Act 1968 (företrädd av The Medicines Control Agency),

* Rättegångsspråk: engelska.

ytterligare deltagare i rättegången:

SangStat UK Ltd

och

Imtix-SangStat UK Ltd,

angående tolkningen av artikel 4 tredje stycket punkt 8 a i rådets direktiv 65/65/EEG av den 26 januari 1965 om tillnärmning av bestämmelser som fastställs genom lagar eller andra författningar och som gäller läkemedel (EGT 22, 1965, s. 369; svensk specialutgåva, område 13, volym 1, s. 67), i dess lydelse enligt rådets direktiv 87/21/EEG av den 22 december 1986 (EGT L 15, 1987, s. 36; svensk specialutgåva, område 13, volym 16, s. 93), rådets direktiv 89/341/EEG av den 3 maj 1989 (EGT L 142, s. 11; svensk specialutgåva, område 13, volym 19, s. 9) och 93/39/EEG av den 14 juni 1993 (EGT L 214, s. 22; svensk specialutgåva, område 13, volym 24, s. 178),

meddelar

DOMSTOLEN (sjätte avdelningen)

sammansatt av domarna V. Skouris, tillförordnad ordförande på sjätte avdelningen, C. Gulmann (referent), J.-N. Cunha Rodrigues, J.-P. Puissochet och R. Schintgen,

generaladvokat: F.G. Jacobs,
justitiesekreterare: avdelningsdirektören M.-F. Contet,

med beaktande av de skriftliga yttranden som har inkommit från:

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

— SangStat UK Ltd och Imtix-SangStat UK Ltd, genom T. Cook och J. Mutimear, solicitors,

— Danmarks regering, genom J. Molde, i egenskap av ombud,

— Frankrikes regering, genom G. de Bergues och R. Loosli-Surrans, båda i egenskap av ombud,

— Portugals regering, genom L.I. Fernandes, i egenskap av ombud,

— Förenade kungarikets regering, genom J.E. Collins, i egenskap av ombud, P. Sales, barrister, och R. Singh, QC,

— Europeiska gemenskapernas kommission, genom H.C. Støvlbæk och R. Wainwright, båda i egenskap av ombud,

med hänsyn till förhandlingsrapporten,

efter att muntliga yttranden har avgivits vid förhandlingen den 7 november 2002 av: Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Förenade kungarikets regering, företrädd av K. Manji, i egenskap av ombud, och P. Sales, SangStat UK Ltd och Imtix-SangStat (UK) Ltd, Förenade kungarikets regering, företrädd av K. Manji, i egenskap av ombud, och P. Sales, Danmarks regering, Nederländernas regering, företrädd av J.G.M. van Bakel, i egenskap av ombud, samt kommissionen, företrädd av H.C. Støvlbæk och M. Shotter, i egenskap av ombud,

och efter att den 23 januari 2003 ha hört generaladvokatens förslag till yttrande,

följande

Dom

1 Court of Appeal (England and Wales) (Civil Division) har, genom beslut av den 22 februari 2001 som inkom till domstolens kansli den 5 mars samma år, i enlighet med artikel 234 EG ställt sex frågor om tolkningen av artikel 4 tredje stycket punkt 8 a i rådets direktiv 65/65/EEG av den 26 januari 1965 om tillnärmning av bestämmelser som fastställs genom lagar eller andra författningar och som gäller läkemedel (EGT 22, 1965, s. 369; svensk specialutgåva, område 13, volym 1, s. 67), i dess lydelse enligt rådets direktiv 87/21/EEG av den 22 december 1986 (EGT L 15, 1987, s. 36; svensk specialutgåva, område 13, volym 16, s. 93), rådets direktiv 89/341/EEG av den 3 maj 1989 (EGT L 142, s. 11; svensk specialutgåva, område 13, volym 19, s. 9) och 93/39/EEG av den 14 juni 1993 (EGT L 214, s. 22; svensk specialutgåva, område 13, volym 24, s. 178) (nedan kallat direktiv 65/65 i ändrad lydelse).

2 Frågorna har uppkommit i en tvist mellan Novartis Pharmaceuticals UK Ltd (nedan kallat Novartis) och The Medicines Control Agency (myndighet för läkemedelskontroll) (nedan kallad MCA) angående två godkännanden för försäljning av läkemedel som MCA meddelat.

Tillämpliga bestämmelser

3 Enligt artikel 3 i direktiv 65/65 i ändrad lydelse får ett läkemedel saluföras i en medlemsstat endast om godkännande för försäljning har meddelats.

4 I artikel 4 i samma direktiv anges följande:

"För att få tillstånd att försälja en farmaceutisk specialitet enligt artikel 3 krävs att den som skall svara för försäljningen ansöker hos den ansvariga myndigheten i medlemsstaten.

...

Ansökan skall åtföljas av följande uppgifter och dokumentation:

...

8. Resultat av

— fysikalisk-kemiska, biologiska eller mikrobiologiska undersökningar,

— farmakologiska och toxikologiska undersökningar,

— kliniska prövningar.

Dock skall med förbehåll för vad som gäller enligt lagstiftningen till skydd för industriell och kommersiell egendom

a) sökanden inte åläggas att lägga fram resultat av farmakologiska och toxikologiska undersökningar eller resultat av kliniska prövningar om han kan visa

i) antingen att den farmaceutiska specialiteten i allt väsentligt är jämförbar med en produkt som godkänts i det land som berörs av ansökan och att den person som ansvarar för försäljningen av den ursprungliga farmaceutiska specialiteten lämnat sitt medgivande till att de farmakologiska, toxikologiska och kliniska referenser som framlagts i den ursprungliga ansökan om försäljningstillstånd används som stöd för den aktuella ansökan,

...

iii) eller att den farmaceutiska specialiteten i allt väsentligt överensstämmer med en produkt som under minst sex år varit tillåten för försäljning inom gemenskapen i enlighet med gemenskapens gällande bestämmelser och som säljs inom den medlemsstat där ansökan inlämnats; denna period skall utsträckas till 10 år i fråga om högteknologiska specialiteter i den mening som avses i del A i bilagan till direktiv 87/22/EEG eller i fråga om ett läkemedel i den mening som avses i [d]el B i bilagan till samma direktiv, för vilken tillämpats den procedur som fastställts i dess artikel 2; vidare får en medlemsstat utsträcka denna period till 10 år genom ett enda beslut som innefattar alla de produkter som saluförs inom medlemsstatens territorium när den anser det nödvändigt med hänsyn till folkhälsan; det står medlemsstater fritt att inte tillämpa den angivna sexårsperioden efter det att ett patent som skyddar originalprodukten upphört att gälla.

När den farmaceutiska specialiteten är avsedd för ett annat terapeutiskt ändamål än det som angivits för den farmaceutiska specialiteten som försäljs eller om den är avsedd att administreras på annat sätt eller i andra doser, måste emellertid resultaten av lämpliga farmakologiska och toxikologiska undersökningar och/eller lämpliga kliniska prövningar läggas fram.

b) ..."

5 De förfaranden som föreskrivs i artikel 4 tredje stycket punkt 8 a i–iii i direktiv 65/65 i ändrad lydelse kallas allmänt för förenklade förfaranden. Det särskilda förfarande för att bevilja godkännanden för försäljning som föreskrivs i artikel 4 tredje stycket punkt 8 a sista stycket (nedan kallat förbehållet) är ett så kallat blandat förenklat förfarande.

6 Förenade kungariket har med stöd av artikel 4 tredje stycket punkt 8 a iii i direktiv 65/65 i ändrad lydelse förlängt den period som anges i denna bestämmelse till tio år.

7 Slutligen anges följande i artikel 5 i direktiv 65/65 i ändrad lydelse:

"Tillstånd enligt artikel 3 skall inte meddelas, om det efter granskning av de uppgifter och dokument som uppräknas i artikel 4 framgår att den farmaceutiska specialiteten är skadlig vid normal användning, eller att terapeutisk effekt saknas eller av sökanden inte har tillfredsställande dokumenterats, eller att produktens sammansättning till art och mängd inte överensstämmer med deklarationen.

Tillstånd skall inte heller meddelas om de uppgifter och den dokumentation som bifogats inte är i överensstämmelse med artikel 4."

Tvisten vid den nationella domstolen och tolkningsfrågorna

8 Produkterna Sandimmun, Neoral, SangCya och Acceptine är samtliga immunosupressiva medel som innehåller den aktiva substansen cyklosporin. Sandimmun och Neoral är Novartis produkter. SangCya och Acceptine, som med avseende på förevarande mål kan betraktas som identiska (nedan tillsammans kallade SangCya), tillverkas av SangStat UK Ltd och Imtix-SangStat UK Ltd (nedan tillsammans kallade SangStat).

9 Cyklosporin används huvudsakligen för att förhindra avstötning av organ eller vävnad vid transplantation. Det används även vid behandling av autoimmuna sjukdomar, såsom allvarlig psoriasis, allvarlig, aktiv reumatoid artrit, allvarligt nefrotiskt syndrom och eksem.

10 Sandimmun, Neoral och SangCya skall administreras oralt till patienten. Var och en av de färdiga produkterna har formen av en lösning, som patienten intar blandad med en dryck. Det finns emellertid skillnader mellan produkterna. När de späds ut för att administreras till patienten reagerar de på olika sätt. I vattenmiljö bildar Sandimmun en makroemulsion, medan Neoral bildar en mikroemulsion och SangCya genomgår en nanodispersionsprocess. Detta påverkar deras biotillgänglighet, det vill säga den takt och utsträckning i vilken de upptas i organismen och når fram till verkningsstället.

11 Biotillgängligheten är viktig eftersom cyklosporin har ett smalt terapeutiskt index (den doseringsskala inom vilken klinisk effekt kan uppnås med en acceptabel säkerhetsnivå). Om halten av cyklosporin i blodet hos en transplanterad patient är för låg, ökar risken för akut och kronisk avstötning av organ. Om halten är för hög finns å andra sidan en risk för nedsatt njurfunktion, och patientens immunsystem kan sättas ur funktion. Patienten kan då utveckla opportunistiska infektioner och eventuellt lymfom. Sedan den första rekommenderade dosen av respektive produkt har administrerats kontrolleras den faktiska cyklosporinhalten i blodet hos varje patient. Den dos som skall ges till den enskilde patienten på längre sikt kan justeras därefter, så att halten ligger inom gränserna för det terapeutiska indexet.

12 Sandimmun var den första cyklosporinprodukt som godkändes i gemenskapen. Den godkändes år 1983 sedan Sandoz Pharmaceuticals UK Ltd, nuvarande Novartis, hade inkommit med alla de uppgifter som krävs enligt direktiv 65/65 i ändrad lydelse. Således har mer än tio år förflutit sedan det första godkännandet för försäljning av Sandimmun inom gemenskapen meddelades, och den tioårsperiod under vilken Novartis åtnjöt skydd för uppgifter enligt direktivet har löpt ut. Även patentskyddet för Sandimmun har löpt ut.

13 För att övervinna problemen med upptagning och administrering av Sandimmun inledde Novartis ett forsknings- och utvecklingsprojekt i syfte att tillverka ett cyklosporinbaserat läkemedel som var mer effektivt än Sandimmun.

14 Novartis utvecklade sålunda Neoral och fick patentskydd för utformningen av cyklosporin i produkten. Det första godkännandet för försäljning av Neoral i gemenskapen meddelades den 3 maj 1994 i Tyskland. Ett godkännande för försäljning i Förenade kungariket meddelades den 29 mars 1995. I ansökan, som gavs in till MCA i form av en blandad förenklad ansökan, hänvisades det, med medgivande av den ansvarige personen, till uppgifterna beträffande Sandimmun i enlighet med artikel 4 tredje stycket 8 a i i direktiv 65/65 i ändrad lydelse. Ansökan innehöll emellertid med tillämpning av förbehållet även uppgifter från andra studier och kliniska tester, eftersom Neoral i vissa avseenden skiljde sig från den produkt till vilken hänvisning gjordes. Neoral godkändes för samtliga de indikationer för vilka Sandimmun hade godkänts. Sedan januari 1997 är Neoral dessutom godkänt för behandling av steroidberoende eller steroidresistent nefrotiskt syndrom hos vuxna och barn. Både Sandimmun och Neoral finns på den brittiska marknaden, men det förstnämnda utgör endast en mindre andel av den totala cyklosporinmarknaden jämfört med det sistnämnda.

15 Neoral upptas fortare och jämnare i patienternas blodflöde än Sandimmun. Påverkan av samtidigt matintag och andra växlande faktorer är betydligt mindre för Neoral än för Sandimmun. Undersökningar har visat att Neoral har ungefär 29 procent högre biotillgänglighet än Sandimmun.

16 Den 27 januari 1999 meddelade MCA två godkännanden för försäljning till SangStat avseende SangCya enligt ett blandat förenklat förfarande i enlighet med artikel 4 tredje stycket punkt 8 a iii i direktiv 65/65 i ändrad lydelse. Hänvisning gjordes till Sandimmun, som till skillnad från Neoral hade varit godkänd inom gemenskapen under mer än tio års tid.

17 SangCya, som inte utvecklades som en kopia av Sandimmun eller Neoral, är inte identisk med den sistnämnda. Produkten omfattas av patentansökningar och av beviljade patent i Förenta staterna.

18 SangStat bifogade vissa uppgifter till ansökan för att visa att SangCya hade högre biotillgänglighet än Sandimmun, och att produkterna i allt väsentligt överensstämde med varandra. Undersökningar avsedda att påvisa bioekvivalensen mellan SangCya och Neoral, som salufördes i Förenta staterna, bifogades även ansökan.

19 MCA grundade även sitt beslut att bevilja godkännande för försäljning av SangCya på uppgifter som hade inlämnats av Novartis till stöd för dess ansökan avseende Neoral.

20 Målet vid den nationella domstolen gäller de godkännanden för försäljning av SangCya som MCA hade beviljat SangStat den 27 januari 1999. Novartis väckte talan om domstolsprövning av beslutet att bevilja dessa godkännanden för försäljning, vilken inte bifölls.

21 Novartis överklagade till Court of Appeal och begärde att de ifrågasatta godkännandena för försäljning skulle ogiltigförklaras. Till stöd för sin talan gjorde Novartis gällande att MCA

a) olagligen hänvisat till uppgifter ur handlingarna avseende Neoral (frågan om hänvisning),

b) felaktigt fastställt att SangCya i allt väsentligt överensstämmer med Sandimmun, varigenom SangStat befriades från skyldigheten att visa att dess produkt är säker trots att den inte är bioekvivalent med Sandimmun (frågan om överensstämmelse i allt väsentligt), och

c) åsidosatt principen om icke-diskriminering, med avseende på förhållandet mellan Novartis och SangStat i tillståndsförfarandet (frågan om icke-diskriminering).

22 MCA gjorde gällande att

a) myndigheten hade rätt att hänvisa till all den information den hade att tillgå vid bedömningen av huruvida en produkt, för vilken godkännande för försäljning söks, är säker,

b) frågor om överensstämmelse i allt väsentligt till sin natur är frågor om sakomständigheter, gradskillnader och sakkunnigutlåtanden för de behöriga nationella myndigheterna, vilka har utrymme för skönsmässig bedömning vid avgörandet av sådana frågor som huruvida två produkter har samma läkemedelsform, varvid det inte under alla omständigheter krävs bioekvivalens för att överensstämmelse i allt väsentligt skall kunna påvisas,

c) principen om icke-diskriminering inte åsidosatts, eftersom Novartis och SangStat inte befann sig i samma situation, och det i vart fall fanns saklig och rimlig grund för att göra åtskillnad mellan dem.

23 Under dessa omständigheter beslutade Court of Appeal (England and Wales) (Civil Division) att vilandeförklara målet och ställa följande tolkningsfrågor till domstolen:

"1) Har en nationell behörig myndighet, vid bedömningen av frågan huruvida godkännande för försäljning av en ny produkt (C) skall meddelas enligt artikel 4 punkt 8 a iii i direktiv 65/65, med hänvisning till en produkt (A) som har godkänts för mer än sex eller tio år sedan, rätt att utan medgivande från den som ansvarar för försäljningen hänvisa till uppgifter som har lämnats in till stöd för en produkt (B) som har godkänts under de senaste sex eller tio åren?

2) Kan sådan hänvisning i så fall göras i ett fall där

a) produkt B har godkänts enligt det blandade förenklade förfarandet i artikel 4 punkt 8 a med hänvisning till produkt A, och

b) de uppgifter till vilka hänvisning görs innehåller resultat av kliniska prövningar som den behöriga nationella myndigheten har uppgivit skulle vara nödvändiga för att godkännande för försäljning skall meddelas, och som har givits in för att visa att produkt B är säker trots att den har högre biotillgänglighet än produkt A när den ges i samma dos?

3) a) Skall det sista stycket i artikel 4 punkt 8 a i direktiv *65/65* (förbehållet) tillämpas endast på ansökningar enligt artikel 4 punkt 8 a iii eller även på ansökningar enligt artikel 4 punkt 8 a i?

b) Är överensstämmelse i allt väsentligt ett kriterium för att förbehållet skall kunna tillämpas?

4) Kan produkter vid tillämpningen av artikel 4 punkt 8 a i och iii i direktiv *65/65* anses överensstämma i allt väsentligt utan att vara bioekvivalenta, och i så fall under vilka omständigheter?

5) Vad innebär uttrycket farmaceutisk form*, som domstolen använde i domen i målet Generics [* I överensstämmelse med terminologin i direktiv *65/65* i

ändrad lydelse används nedan i stället för farmaceutisk form ordet läkemedelsform. Övers. anmn.]? Har två produkter samma läkemedelsform om de ges till en patient i form av en lösning som späds ut till en makroemulsion, en mikroemulsion respektive en nanodispersion?

6) Är det förenligt med den allmänna principen om icke-diskriminering att en nationell behörig myndighet som behandlar blandade ansökningar om godkännande för försäljning enligt artikel 4 punkt 8 a i direktiv 65/65, i vilka hänvisning görs till produkt A, avseende två produkter varav ingen är bioekvivalent med produkt A,

(i) uppger att alla sådana kliniska uppgifter som krävs enligt del 4 F i bilagan till direktiv 75/318/EEG måste ges in för att godkännande för försäljning av produkt B skall kunna meddelas, men

(ii) efter att ha beaktat de uppgifter som har givits in till stöd för produkt B meddelar godkännande för försäljning av produkt C, trots att denna ansökan stöds av prövningar som inte uppfyller kraven i del 4 F i bilagan till direktiv 75/318/EEG?"

Inledande anmärkningar

24 I enlighet med artikel 4 tredje stycket punkt 8 a iii i direktiv 65/65 i ändrad lydelse är sökanden inte skyldig att lägga fram resultat av farmakologiska och toxikologiska undersökningar eller resultat av kliniska prövningar om han kan visa att läkemedlet i allt väsentligt överensstämmer med en produkt som under minst sex eller tio år har varit tillåten för försäljning inom gemenskapen i enlighet med gemenskapens gällande bestämmelser och som säljs inom den medlemsstat

där ansökan inlämnats. I sista stycket i bestämmelsen stadgas att "[n]är den farmaceutiska specialiteten är avsedd för ett annat terapeutiskt ändamål än det som angivits för den farmaceutiska specialiteten som försäljs eller om den är avsedd att administreras på annat sätt eller i andra doser, måste emellertid resultaten av lämpliga farmakologiska och toxikologiska undersökningar och/eller lämpliga kliniska prövningar läggas fram".

25 Målet vid den nationella domstolen gäller bland annat frågan huruvida MCA hade rätt att med hänvisning till nämnda bestämmelse befria SangStat från skyldigheten att lägga fram dylika resultat, och därvid stödja sig på dem som redan hade framlagts av Novartis inom ramen för det förfarande som ledde till att företaget beviljades godkännande för försäljning avseende Sandimmun och Neoral.

26 Avseende denna fråga skall följande beaktas:

— Neoral och SangCya är inte bioekvivalenta, då de inte har samma biotillgänglighet.

— Neoral var godkänd sedan mindre än tio år.

— Neoral är en vidareutveckling av Sandimmun, varför Novartis beviljats godkännande för försäljning avseende Neoral enligt det blandade förenklade förfarandet.

27 Tolkningsfrågorna avser i synnerhet huruvida befrielsen från att lägga fram farmakologisk, toxikologisk och klinisk dokumentation enligt artikel 4 tredje stycket punkt 8 a iii i direktiv 65/65 i ändrad lydelse, jämförd med bestämmelsen avseende förbehållet, är tillämplig, eller om den dokumentation som Novartis

framlagt inom ramen för tillståndsförfarandet avseende Neoral skall omfattas av en ny skyddstid på tio år, och således inte kunna användas av SangStat inom ramen för prövningen av dess ansökan om försäljningstillstånd för SangCya.

28 Det skall erinras om att domstolen, i dom av den 3 december 1998 i mål C-368/96, Generics (UK) m.fl. (REG 1998, s. I-7967), genom tolkning av artikel 4.8 a iii i direktiv 65/65 i ändrad lydelse bland annat fastställde följande:

— Förfarandet enligt denna bestämmelse gör det möjligt för den som senare söker ett godkännande för försäljning avseende en viss produkt att slippa lägga ned den tid och de kostnader som krävs för att samla ihop farmakologiska, toxikologiska och kliniska uppgifter. Enligt fjärde skälet i direktiv 87/21 gör förfarandet det även möjligt att av allmänpolitiska skäl undvika att upprepa försök på människor eller djur, om det inte finns tvingande skäl att göra det (domen i det ovannämnda målet Generics (UK) m. fl., punkt 4).

— Inom ramen för det förenklade förfarandet ersätts skyldigheten att göra farmakologiska och toxikologiska undersökningar och kliniska prövningar med skyldigheten att visa att den farmaceutiska specialiteten i sådan utsträckning överensstämmer med en specialitet som under minst sex eller tio år varit tillåten i gemenskapen och sålts i den medlemsstat där ansökan inlämnats, att den inte uppvisar några betydande skillnader i förhållande till denna specialitet vad gäller säkerhet och effekt och att den således i allt väsentligt överensstämmer med den produkt som redan godkänts för försäljning (domen i det ovannämnda målet Generics (UK) m.fl., punkt 24).

— En farmaceutisk specialitet överensstämmer i allt väsentligt, i den mening som avses i artikel 4.8 a iii i direktiv 65/65 i ändrad lydelse, med en ursprunglig specialitet när den uppfyller kriterierna avseende lika kvalitativ och

kvantitativ sammansättning av aktiva substanser, lika läkemedelsform och bioekvivalens, förutsatt att det med beaktande av vetenskapliga data inte framgår att den uppvisar betydande skillnader i förhållande till den ursprungliga specialiteten vad gäller säkerhet eller effekt (domen i det ovannämnda målet Generics (UK) m.fl., punkt 36).

— En farmaceutisk specialitet, som i allt väsentligt överensstämmer med en produkt som under minst sex eller tio år varit tillåten för försäljning inom gemenskapen och som säljs i den medlemsstat där ansökan inlämnats, kan tillåtas, i enlighet med det förenklade förfarandet, för samtliga de terapeutiska indikationer som redan har godkänts för nämnda produkt, även om nya terapeutiska indikationer har varit godkända under mindre än sex eller tio år (domen i det ovannämnda målet Generics (UK) m.fl., punkt 53). Domstolen har i detta avseende påpekat att det i förekommande fall ankommer på gemenskapslagstiftaren att inom det harmoniserade område som är i fråga i föreliggande fall vidta åtgärder som syftar till att förstärka det skyddssystem som erbjuds innovativa företag (domen i det ovannämnda målet Generics (UK) m.fl., punkt 52).

29 Det skall vidare tilläggas att det är med rätta som Court of Appeal i beslutet om hänskjutande påpekar att den behöriga myndigheten i en medlemsstat skall undersöka huruvida produkten är säker och effektiv när den fattar beslut avseende en ansökan om godkännande för försäljning, och att den följaktligen har rätt att beakta samtliga de uppgifter den har tillgång till, oavsett varifrån de kommer, i den mån uppgifterna visar att produkten är skadlig eller inte har tillräcklig effekt.

30 Det skall nämligen påpekas att, såsom anges i första skälet i direktiv 65/65 i ändrad lydelse, det primära syftet med alla regler om tillverkning och distribution av läkemedel skall vara att värna om folkhälsan.

31 Följaktligen skall en ansökan om godkännande för försäljning i enlighet med artikel 5 första stycket i direktiv 65/65 i ändrad lydelse avslås bland annat om det framgår av de uppgifter som den behöriga myndigheten har att tillgå att läkemedlet är skadligt eller saknar effekt. Myndigheten är naturligtvis inte förhindrad att grunda sitt avslagsbeslut på uppgifter som inkommit från andra sökande, inte ens om det rör sig om uppgifter som är skyddade i den mening som avses i artikel 4 tredje stycket punkt 8 a iii i direktiv 65/65 i ändrad lydelse.

32 Det skall slutligen påpekas att domstolen anser att det är lämpligt att först besvara den fjärde och den femte frågan, sedan den tredje frågan, därefter den första och den andra frågan och slutligen den sjätte frågan.

Den fjärde och den femte frågan

Den fjärde frågan

33 Artikel 4 tredje stycket punkt 8 a iii i direktiv 65/65 i ändrad lydelse innebär enligt den tolkning som har gjorts av domstolen att ett läkemedel endast överensstämmer i allt väsentligt med ett ursprungligt läkemedel när det uppfyller kriterierna avseende lika kvalitativ och kvantitativ sammansättning av aktiva substanser, lika läkemedelsform och bioekvivalens (se domen i det ovannämnda målet Generics (UK) m.fl., punkterna 36 och 37).

34 Det förhåller sig på samma sätt med artikel 4 tredje stycket punkt 8 a i i direktiv 65/65 i ändrad lydelse. De två förenklade förfarandena i fråga skiljer sig nämligen endast åt i fråga om rätten att hänvisa till farmakologisk, toxikologisk och klinisk dokumentation i handlingarna avseende referensläkemedlet, varvid det i det ena

fallet krävs ett medgivande från den person som ansvarar för försäljningen av nämnda läkemedel och i det andra fallet att sex eller tio år förflutit sedan läkemedlet godkändes för försäljning inom gemenskapen.

35 Den fjärde frågan skall följaktligen besvaras så, att produkter, vid tillämpningen av artikel 4 tredje stycket punkt 8 a i eller iii i direktiv 65/65 i ändrad lydelse, inte kan anses överensstämma i allt väsentligt när de inte är bioekvivalenta.

Den femte frågan

36 Begreppet läkemedelsform är varken definierat i direktiv 65/65 i ändrad lydelse eller, mer allmänt, i de gemenskapsbestämmelser om läkemedel som var i kraft vid tiden för omständigheterna i målet vid den nationella domstolen.

37 Enligt Europeiska farmakopéns förteckning över referenstermer, vilken utarbetats under Europarådets ledning, definieras läkemedelsform som en kombination av den form tillverkaren har givit en farmaceutisk produkt och den form i vilken den administreras, däri inräknat dess fysiska form.

38 Enligt bilagan till kommissionens direktiv 91/507/EEG av den 19 juli 1991 om ändring av bilagan till rådets direktiv 75/318/EEG om tillnärmning av medlemsstaternas lagstiftning om analytiska, farmakologiska, toxikologiska och kliniska normer och prövningsplaner för undersökning av läkemedel (EGT L 270, s. 32; svensk specialutgåva, område 13, volym 21, s. 116) är de som ansöker om godkännande för försäljning skyldiga att i flera avseenden, i överensstämmelse

med uppgifterna i Europeiska farmakopén, sammanställa den dokumentation och de uppgifter som skall redovisas enligt artikel 4 i direktiv 65/65 i ändrad lydelse. I synnerhet anges i del 2 E.1 i bilagan, att bestämmelserna i monografierna om läkemedelsformer i Europeiska farmakopén skall tillämpas på samtliga produkter som definieras däri.

39 Under dessa omständigheter förefaller listan över referenstermer i Europeiska farmakopén kunna bidra med de kriterier som krävs för att definiera begreppet läkemedelsform i syfte att bedöma huruvida läkemedlen skall anses överensstämma i allt väsentligt.

40 Därvid skall följaktligen den form tillverkaren har givit en farmaceutisk produkt och den form i vilken den administreras, däri inräknat dess fysiska form, beaktas.

41 Vad gäller Sandimmun, Neoral och SangCya har dessa formen av en lösning som skall spädas ut i en dryck innan den administreras till patienten. Det faktum att dessa tre produkter vid upplösning bildar en makroemulsion, en mikroemulsion respektive en nanodispersion utgör, trots att det kan ge ledning avseende hur de skall administreras, inte hinder för att de anses ha samma läkemedelsform inom ramen för en undersökning av huruvida läkemedlen skall anses överensstämma i allt väsentligt, i den mening som avses i artikel 4 tredje stycket punkt 8 a, i eller iii, i direktiv 65/65 i ändrad lydelse, förutsatt att skillnaderna avseende den form i vilken de administreras inte förefaller ha någon betydelse ur vetenskaplig synvinkel, såsom Förenade kungarikets regering huvudsakligen har hävdat.

42 Den femte frågan skall således besvaras så, att det för fastställande av läkemedelsform, inom ramen för förfarandet enligt artikel 4 tredje stycket punkt 8 a i eller iii i direktiv 65/65 i ändrad lydelse, skall beaktas vilken form läkemedlet har givits och i vilken form det administreras, däri inräknat dess fysiska form. Härvid skall sådana läkemedel som de som är i fråga i målet vid den nationella domstolen, vilka har formen av en lösning som skall spädas ut i en dryck innan den administreras till patienten och vilka vid upplösning bildar en makroemulsion, en mikroemulsion respektive en nanodispersion, anses ha samma läkemedelsform, förutsatt att skillnaderna avseende den form i vilken de administreras inte förefaller ha någon betydelse ur vetenskaplig synvinkel.

Den tredje frågan

Den tredje frågans första del

43 SangStat och Novartis har, liksom den franska regeringen och Förenade kungarikets regering, hävdat att förbehållet inte endast är tillämpligt på ansökningar som gjorts enligt artikel 4 tredje stycket punkt 8 a iii, utan även på dem som gjorts enligt artikel 4 tredje stycket punkt 8 a i.

44 Denna tes måste godtas.

45 Skillnaden mellan dessa två förenklade förfaranden, såsom denna förklarats ovan i punkt 34, förefaller nämligen inte kunna motivera att det blandade förenklade förfarande som skall tillämpas enligt förbehållet begränsas till det fall som avses i artikel 4 tredje stycket punkt 8 a iii i direktiv 65/65 i ändrad lydelse.

46 Det skall i detta avseende erinras om att det enligt fjärde skälet i direktiv 87/21 finns allmänpolitiska skäl mot att upprepa tidigare undersökningar på människor eller djur om det inte finns tvingande skäl att göra det. Om det av etiska eller vetenskapliga hänsyn är olämpligt att upprepa samtliga tester avseende en ansökan som i övrigt uppfyller samtliga krav i artikel 4 tredje stycket punkt 8 a iii i direktiv 65/65 i ändrad lydelse, är det emellertid likaså olämpligt att upprepa testerna avseende en ansökan som även uppfyller de krav som anges i punkten i i samma bestämmelse.

47 Den första delen av den tredje frågan skall följaktligen besvaras så, att förbehållet, det vill säga det blandade förenklade förfarande som stadgas i artikel 4 tredje stycket punkt 8 a sista stycket i direktiv 65/65 i ändrad lydelse, är tillämpligt på ansökningar om försäljningstillstånd som gjorts enligt artikel 4 tredje stycket punkt 8 a i eller iii.

Den tredje frågans andra del

48 SangStat, den danska regeringen, Förenade kungarikets regering och kommissionen har gjort gällande att förbehållet inte endast är tillämpligt i fall där det läkemedel för vilket godkännande för försäljning söks i allt väsentligt överensstämmer med en godkänd produkt.

49 Det skall i detta avseende påpekas att den omständigheten att det läkemedel för vilket godkännande för försäljning söks i allt väsentligt överensstämmer med referensläkemedlet, enligt lydelsen av artikel 4 tredje stycket punkt 8 a iii i direktiv 65/65 i ändrad lydelse, avseende det förenklade förfarandet, jämförd med bestämmelsen om förbehållet, utgör grunden för tillämpningen av förbehållet, såsom kommissionen har hävdat.

50 Det fall som avses i förbehållet, i vilket det nya läkemedlet endast skiljer sig från referensläkemedlet vad gäller dess terapeutiska indikationer, rör läkemedel som i allt väsentligt överensstämmer med varandra, det vill säga läkemedel som har samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning av aktiva substanser och samma läkemedelsform, och som uppfyller kriteriet för bioekvivalens (se domen i det ovannämnda målet Generics (UK) m.fl., punkterna 36 och 42).

51 Såsom SangStat, den danska regeringen, Förenade kungarikets regering och kommissionen har angivit, förhåller det sig däremot inte så med ett läkemedel som skall administreras på andra sätt eller i andra doser än referensläkemedlet, eftersom det generellt inte har samma biotillgänglighet som det sistnämnda och följaktligen inte är bioekvivalent med referensläkemedlet.

52 Om förbehållet endast skulle vara tillämpligt när det berörda läkemedlet i allt väsentligt överensstämmer med referensläkemedlet och således är, bland annat, bioekvivalent med detta, skulle förbehållet i stor utsträckning inte kunna tillämpas när det rör sig om läkemedel som skall administreras på andra sätt eller i andra doser än andra saluförda läkemedel.

53 Det föreskrevs dessutom uttryckligen i anvisningen för sökande av godkännande av försäljning avseende läkemedel för humant bruk inom Europeiska gemenskapens medlemsstater, vilken offentliggjordes av kommissionen år 1993, att förbehållet kunde tillämpas när det nya läkemedlet inte uppfyllde de strikta kraven på väsentlig överensstämmelse vid en jämförelse med referensläkemedlet.

54 När det nya läkemedlet skall administreras på andra sätt eller i andra doser i förhållande till referensläkemedlet är syftet med sökandens skyldighet enligt förbehållet, att lägga fram resultaten av relevanta farmakologiska och tox-

ikologiska undersökningar och kliniska prövningar, att bevisa att ifrågavarande läkemedel är säkert och effektivt (se, för ett liknande resonemang, domen i det ovannämnda målet Generics (UK) m.fl., punkt 23).

55 Med beaktande av det som har angivits ovan, skall den andra delfrågan besvaras så, att en ansökan om godkännande för försäljning av ett läkemedel får göras enligt förbehållet, med hänvisning till ett godkänt läkemedel, under förutsättning att det läkemedel som avses i ansökan om godkännande för försäljning i allt väsentligt överensstämmer med det godkända läkemedlet, med undantag i förekommande fall av en eller flera av de olikheter som nämns i förbehållet.

Den första och den andra frågan

56 Den hänskjutande domstolen vill med dessa två frågor, som skall behandlas gemensamt, huvudsakligen få klarhet i huruvida den behöriga myndigheten i en medlemsstat, vid prövningen av en ansökan om godkännande av försäljning avseende en ny produkt C, som ingivits med stöd av artikel 4 tredje stycket punkt 8 a iii i direktiv 65/65 i ändrad lydelse och i vilken det hänvisas till en produkt A, som är godkänd sedan mer än sex eller tio år, har rätt att, utan medgivande från den som ansvarar för försäljningen, i syfte att bevilja godkännandet för försäljning, hänvisa till uppgifter som har redovisats till stöd för en produkt B som har godkänts under de senaste sex eller tio åren enligt det blandade förenklade förfarandet i artikel 4 tredje stycket punkt 8 a i direktiv 65/65 i ändrad lydelse, med hänvisning till produkt A, trots att nämnda uppgifter avser resultat av kliniska prövningar som har lagts fram för att visa att produkt B är säker oaktat den har högre biotillgänglighet än produkt A när den ges i samma dos.

57 Det skall erinras om att den som ansöker om godkännande för försäljning avseende ett läkemedel som i allt väsentligt överensstämmer med en produkt som under minst sex eller tio år varit tillåten för försäljning inom gemenskapen och

som säljs i den medlemsstat där ansökan inlämnats, i enlighet med artikel 4 tredje stycket punkt 8 a iii direktiv 65/65 i ändrad lydelse inte är skyldig att tillhandahålla den farmakologiska, toxikologiska och kliniska dokumentationen, avseende någon av de terapeutiska indikationer som dokumentationen rörande det ursprungliga läkemedlet hänför sig till, inbegripet de som har varit godkända sedan mindre än sex eller tio år (domen i det ovannämnda målet Generics (UK) m. fl., punkterna 43 och 44).

58 Den farmakologiska, toxikologiska och kliniska dokumentation som avser ett läkemedels nya terapeutiska indikationer kan således inte omfattas av en ny skyddstid på sex eller tio år.

59 Detsamma gäller den farmakologiska, toxikologiska och kliniska dokumentation som ingivits avseende ett läkemedel som skall administreras på annat sätt eller i annan dos i förhållande till andra salufördа läkemedel.

60 Med hänsyn till förbehållet är nämligen ett sådant läkemedel en vidareutveckling av det ursprungliga läkemedlet eller referensläkemedlet, på samma sätt som ett läkemedel som är avsett för ett annat terapeutiskt ändamål än det ursprungliga läkemedlet eller referensläkemedlet.

61 Det är i detta sammanhang inte av avgörande betydelse att ett läkemedel som skall administreras på andra sätt eller i andra doser än referensläkemedlet i allmänhet inte uppfyller samtliga kriterier avseende överensstämmelse i allt väsentligt, i motsats till de läkemedel som är avsedda för ett annat terapeutiskt ändamål än referensläkemedlet.

62 Det skall i detta avseende påpekas att frågan huruvida den produkt som tillkommit genom vidareutveckling av referensläkemedlet vid en jämförelse med det sistnämnda uppfyller samtliga kriterier avseende överensstämmelse i allt väsentligt, inte nödvändigtvis har samband med kostnaden för eller svårigheten att genomföra nämnda vidareutveckling.

63 Om den som ansöker om godkännande för försäljning avseende ett läkemedel fick hänvisa till den farmakologiska, toxikologiska och kliniska dokumentationen avseende produkter som har tillkommit genom vidareutveckling av referensläkemedlet endast när samtliga kriterier avseende överensstämmelse i allt väsentligt var uppfyllda skulle för övrigt denne i hög grad vara förhindrad att hänvisa till dokumentationen i fall då nämnda produkter skall administreras på annat sätt eller i annan dos i förhållande till referensläkemedlet, trots att en sådan hänvisning är tillåten när produkten är avsedd för ett annat terapeutiskt ändamål än referensläkemedlet.

64 Följaktligen kan den som ansöker om godkännande för försäljning avseende ett läkemedel hänvisa till nämnda dokumentation när de produkter som tillkommit genom vidareutveckling av referensläkemedlet i allt väsentligt överensstämmer med läkemedlet i fråga, med undantag i förekommande fall för administreringssätt och dosering.

65 Om produkt B, som tillkommit genom vidareutveckling av produkt A, i allt väsentligt överensstämmer med den sistnämnda, med undantag för biotillgängligheten, har den som ansöker om godkännande för försäljning avseende produkten C rätt att hänvisa till den kliniska dokumentation som härrör från produkt B, eftersom skillnaden avseende biotillgänglighet inte härrör från en skillnad i administreringssätt eller dosering.

66 Om den som ansöker om godkännande för försäljning avseende produkt C, såsom angivits i punkt 64 i förevarande dom, kan hänvisa till den farmakologiska,

toxikologiska och kliniska dokumentationen avseende produkt B, vilken har tillkommit genom vidareutveckling av referensprodukten A och i allt väsentligt överensstämmer med denna, med undantag i förekommande fall för administreringssätt eller dosering, vilket i allmänhet innebär att produkterna A och B inte är bioekvivalenta (se punkt 51 i förevarande dom), skall den sökande nämligen, *a fortiori,* kunna göra detsamma när produkterna A och B endast skiljer sig åt genom att de inte har samma biotillgänglighet, medan deras administreringssätt och dosering är desamma.

67 Följaktligen skall den behöriga myndigheten i en medlemsstat, vid prövningen av en ansökan om godkännande för försäljning avseende en ny produkt C, som ingivits med stöd av artikel 4 tredje stycket punkt 8 a iii i direktiv 65/65 i ändrad lydelse, i vilken det hänvisas till en produkt A som är godkänd sedan mer än sex eller tio år, utan medgivande från den som ansvarar för försäljningen, ha rätt att, i syfte att bevilja godkännandet för försäljning, hänvisa till uppgifter som har redovisats till stöd för en produkt B som har godkänts under de senaste sex eller tio åren enligt det blandade förenklade förfarandet i artikel 4 tredje stycket punkt 8 a i direktiv 65/65 i ändrad lydelse, med hänvisning till produkt A, trots att nämnda uppgifter avser resultat av kliniska prövningar som har lagts fram för att visa att produkt B är säker oaktat den har högre biotillgänglighet än produkt A när den ges i samma dos.

Den sjätte frågan

68 Court of Appeal vill med denna fråga huvudsakligen få klarhet i huruvida det strider mot den allmänna principen om icke-diskriminering att den behöriga myndigheten i en medlemsstat som behandlar två blandade ansökningar om godkännande för försäljning avseende produkterna B och C, vilka båda är gjorda enligt förbehållet med hänvisning till produkt A, som villkor för godkännande

kräver att fullständiga kliniska uppgifter om biotillgänglighet läggs fram avseende produkt B men som, efter att ha granskat de uppgifter som redovisats till stöd för produkt B, inte kräver att samma uppgifter läggs fram avseende produkt C.

69 Enligt fast rättspraxis innebär principen om likabehandling att lika situationer inte får behandlas olika och olika situationer inte får behandlas lika, såvida det inte finns sakliga skäl för en sådan behandling (se, bland annat, dom av den 13 december 1984 i mål 106/83, Sermide, REG 1984, s. 4209, punkt 28, och av den 9 september 2003 i mål C-137/00, Milk Marque och National Farmer's Union, REG 2003, s. I-7975, punkt 126).

70 Den situation i vilken den som ansöker om godkännande för försäljning avseende produkt B befinner sig är under alla omständigheter inte likadan som den i vilken den som ansöker om godkännande avseende produkt C befinner sig. Vid den tidpunkt då den sistnämnde ingav sin ansökan om godkännande för försäljning var nämligen produkt B godkänd och myndigheterna hade försäkrat sig om att produkten var säker och effektiv.

71 Detta konstaterande påverkar emellertid inte frågan huruvida den behöriga myndigheten i medlemsstaten hade rätt att grunda sig på uppgifter som hade redovisats till stöd för produkt B vid sin bedömning av ansökan om godkännande för försäljning avseende produkt C.

72 Den sjätte frågan skall följaktligen besvaras så, att det inte strider mot den allmänna principen om icke-diskriminering att den behöriga myndigheten i en medlemsstat som prövar två blandade ansökningar om godkännande för försäljning avseende produkterna B och C, vilka båda är gjorda enligt förbehållet

med hänvisning till produkt A, som villkor för godkännande kräver att fullständiga kliniska uppgifter om biotillgänglighet läggs fram avseende produkt B men, efter att ha granskat de uppgifter som redovisats till stöd för produkt B, inte kräver att samma uppgifter läggs fram avseende produkt C.

Rättegångskostnader

73 De kostnader som har förorsakats Förenade kungarikets regering, den danska, den franska, den nederländska, den portugisiska regeringen och kommissionen, vilka har inkommit med yttranden till domstolen, är inte ersättningsgilla. Eftersom förfarandet i förhållande till parterna i målet vid den hänskjutande domstolen utgör ett led i beredningen av samma mål, ankommer det på den domstolen att besluta om rättegångskostnaderna.

På dessa grunder beslutar

DOMSTOLEN (sjätte avdelningen)

— angående de frågor som genom beslut av den 22 februari 2001 har ställts av Court of Appeal (England and Wales) (Civil Division) — följande dom:

1) **Produkter kan, vid tillämpningen av artikel 4 tredje stycket punkt 8 a i eller ii i rådets direktiv 65/65/EEG av den 26 januari 1965 om tillnärmning av bestämmelser som fastställs genom lagar eller andra författningar och som**

gäller läkemedel, i dess lydelse enligt rådets direktiv 87/21/EEG av den 22 december 1986, 89/341/EEG av den 3 maj 1989 och 93/39/EEG av den 14 juni 1993, inte anses överensstämma i allt väsentligt när de inte är bioekvivalenta.

2) För fastställande av läkemedelsform inom ramen för förfarandet enligt artikel 4 tredje stycket punkt 8 a i eller iii i direktiv 65/65 i ändrad lydelse, skall det beaktas vilken form läkemedlet har givits och i vilken form det administreras, däri inräknat dess fysiska form. Härvid skall sådana läkemedel som de som är i fråga i målet vid den nationella domstolen, vilka har formen av en lösning som skall spädas ut i en dryck innan den administreras till patienten, och vilka vid upplösning bildar en makroemulsion, en mikroemulsion respektive en nanodispersion, anses ha samma läkemedelsform, förutsatt att skillnaderna avseende den form i vilken de administreras inte förefaller ha någon betydelse ur vetenskaplig synvinkel.

3) Förbehållet, det vill säga det blandade förenklade förfarande som stadgas i artikel 4 tredje stycket punkt 8 a sista stycket i direktiv 65/65 i ändrad lydelse, är tillämpligt på ansökningar om godkännande för försäljning som gjorts enligt artikel 4 tredje stycket punkt 8 a i eller iii i samma direktiv.

En ansökan om godkännande för försäljning avseende ett läkemedel får göras enligt förbehållet, med hänvisning till ett godkänt läkemedel, under förutsättning att det läkemedel som avses i ansökan om godkännande för försäljning i allt väsentligt överensstämmer med det godkända läkemedlet, med undantag i förekommande fall av en eller flera av de olikheter som nämns i förbehållet.

4) Den behöriga myndigheten i en medlemsstat skall, vid prövningen av en ansökan om godkännande för försäljning avseende en ny produkt C som ingivits med stöd av artikel 4 tredje stycket punkt 8 a iii i direktiv 65/65 i ändrad lydelse och i vilken det hänvisas till en produkt A som är godkänd sedan mer än sex eller tio år, utan medgivande från den som ansvarar för försäljningen, ha rätt att i syfte att bevilja godkännandet för försäljning hänvisa till uppgifter som har redovisats till stöd för en produkt B som har godkänts under de senaste sex eller tio åren enligt det blandade förenklade förfarande som stadgas i artikel 4 tredje stycket punkt 8 a i direktiv 65/65 i ändrad lydelse, med hänvisning till produkt A, trots att nämnda uppgifter avser resultat av kliniska prövningar som har lagts fram för att visa att produkt B är säker oaktat den har högre biotillgänglighet än produkt A när den ges i samma dos.

5) Det strider inte mot den allmänna principen om icke-diskriminering att den behöriga myndigheten i en medlemsstat som prövar två blandade ansökningar om godkännande för försäljning avseende produkterna B och C, vilka ingivits med stöd av artikel 4 tredje stycket punkt 8 a sista stycket i direktiv 65/65 i ändrad lydelse och vilka båda är gjorda enligt förbehållet med hänvisning till produkt A, som villkor för godkännande kräver att fullständiga kliniska uppgifter om biotillgänglighet läggs fram avseende produkt B men, efter att ha granskat de uppgifter som redovisats till stöd för produkt B, inte kräver att samma uppgifter läggs fram avseende produkt C.

Skouris Gulmann Cunha Rodrigues

Puissochet Schintgen

Avkunnad vid offentligt sammanträde i Luxemburg den 29 april 2004.

R. Grass V. Skouris

Justitiesekreterare Ordförande