Rättsfallssamlingen

FÖRSLAG TILL AVGÖRANDE AV GENERALADVOKAT
NICHOLAS EMILIOU
föredraget den 23 oktober 2025 [1]

Mål C-118/24

EG Labo Laboratoires Eurogenerics SAS,
Theramex France SAS
mot
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM),
Biogaran SAS
ytterligare deltagare i rättegången:
Eli Lilly Nederland BV,
Lilly France SAS

(begäran om förhandsavgörande från Conseil d'État (Högsta förvaltningsdomstolen, Frankrike))

”Begäran om förhandsavgörande – Humanläkemedel – Godkännande för försäljning av ett generiskt läkemedel – Godkännande beviljat efter ett decentraliserat och förenklat förfarande – Ett biologiskt läkemedel är referensläkemedel för ett kemiskt läkemedel – Direktiv 2001/83/EG – De nationella domstolarnas behörighet i en berörd medlemsstat att pröva villkoren för att bevilja godkännandet för försäljning”

I. Inledning

1. Detta mål ger EU-domstolen möjlighet att klargöra vissa aspekter av det decentraliserade förfarandet för godkännande av läkemedel. Enligt detta förfarande, som regleras genom direktiv 2001/83/EG, [2] kan ett läkemedel godkännas för försäljning i flera medlemsstater. Förfarandet kan genomföras på ett förenklat sätt vilket befriar sökanden från skyldigheten att genomföra prekliniska studier och kliniska prövningar. Detta är fallet när läkemedlet i fråga uppfyller villkoren för att vara ett generikum till ett tidigare godkänt läkemedel (nedan kallat referensläkemedel).

2. Frågorna som Conseil d'État (Högsta förvaltningsdomstolen, Frankrike) har hänskjutit till EU-domstolen rör två aspekter av detta godkännandeförfarande.

[1] Originalspråk: engelska.

[2] Europaparlamentets och rådets direktiv av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel (EGT L 311, 2001, s. 67), i dess ändrade lydelse.

3. Den första aspekten gäller omfattningen av den rättsliga prövning som kan göras i en medlemsstat av det (administrativa) beslut varigenom ett godkännande för försäljning beviljas. Vad som gör frågan något komplicerad – vilket jag kommer att gå närmare in på nedan – är den omständigheten att det decentraliserade förfarandet kräver samarbete mellan administrativa myndigheter i flera medlemsstater; de efterföljande nationella godkännandena för försäljning beviljas först efter att myndigheterna har nått en allmän överenskommelse om läkemedlet i fråga. Denna aspekt av det decentraliserade förfarandet har tidigare gett upphov till frågor om vilka domstolar som varit behöriga att pröva ett visst godkännande för försäljning som utfärdats enligt det förfarandet och omfattningen av en sådan prövning. EU-domstolen belyste denna fråga till viss del i sin dom i målet Astellas Pharma,[3] och förevarande mål ger möjlighet att ytterligare utveckla denna rättspraxis.

4. Den andra aspekten gäller begreppet generiskt läkemedel. Den hänskjutande domstolen vill särskilt veta om det förenklade förförandet som är förbehållet generiska läkemedel också är tillämpligt på ett läkemedel som framställts genom *kemisk* syntes, samtidigt som det referensläkemedel som sökanden hänvisar till har tagits fram *biologiskt*.

II. Tillämpliga bestämmelser

5. I skäl 2 i direktiv 2001/83 anges att ”[d]et främsta syftet med alla föreskrifter som reglerar tillverkningen, distributionen eller användningen av läkemedel måste vara att värna om folkhälsan”.

6. I skäl 3 anges även att ”[d]ock gäller att medlen för att uppnå detta syfte inte får hindra utvecklingen av läkemedel eller handeln med läkemedel inom gemenskapen”.

7. I skäl 9 i samma direktiv föreskrivs att ”… det är lämpligt att närmare precisera de fall där resultaten av toxikologiska och farmakologiska undersökningar eller resultat av kliniska prövningar inte behöver framläggas för att erhålla tillstånd till försäljning av ett läkemedel som i allt väsentligt är likartat med ett tillåtet läkemedel och samtidigt säkerställa att innovativa företag inte åsamkas nackdelar”.

8. I skäl 10 i direktivet anges att ”[d]et finns … allmänpolitiska skäl mot att upprepa tidigare undersökningar på människor eller djur om det inte finns övergripande skäl att göra det”.

9. I artikel 8.3 i) i direktiv 2001/83 anges i huvudsak att ansökningar om godkännande för försäljning ska åtföljas av resultaten av farmaceutiska undersökningar (fysikalisk-kemiska, biologiska eller mikrobiologiska), prekliniska studier (toxikologiska och farmakologiska) och kliniska prövningar.

10. I artikel 10 i samma direktiv föreskrivs följande:

”1. Med avvikelse från artikel 8.3 i, och utan att det påverkar tillämpningen av lagstiftningen om skydd av industriell och kommersiell äganderätt, skall sökanden inte åläggas att tillhandahålla resultat av prekliniska studier och kliniska prövningar, om han/hon kan påvisa att läkemedlet är ett generikum till ett referensläkemedel som är eller har varit godkänt enligt artikel 6 i minst åtta år i en medlemsstat eller i gemenskapen.

[3] Dom av den 14 mars 2018, Astellas Pharma (C-557/16, EU:C:2018:181) (nedan kallad domen i målet Astellas Pharma).

Ett generiskt läkemedel som godkänts enligt denna bestämmelse skall inte släppas ut på marknaden förrän tio år förflutit från det att det ursprungliga godkännandet beviljades för referensläkemedlet.

…

Den tioårsperiod som nämns i det andra stycket skall utsträckas till maximalt elva år om innehavaren av godkännandet för försäljning under de första åtta åren av tioårsperioden får ett godkännande för en eller flera nya behandlingsindikationer som under den vetenskapliga utvärderingen före godkännandet bedöms medföra en väsentligt högre medicinsk nytta jämfört med existerande behandlingsformer.

2. I denna artikel används följande beteckningar med de betydelser som här anges:

a) *referensläkemedel*: läkemedel som har godkänts med stöd av artikel 6, i enlighet med bestämmelserna i artikel 8.

b) *generiskt läkemedel*: läkemedel som har samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning i fråga om aktiva substanser och samma läkemedelsform som ett referensläkemedel och vars bioekvivalens med detta referensläkemedel har påvisats genom lämpliga biotillgänglighetsstudier. Olika salter, estrar, etrar, isomerer, blandningar av isomerer, komplex eller derivat av en aktiv substans skall anses vara samma aktiva substans, såvida de inte har avsevärt skilda egenskaper med avseende på säkerhet och/eller effekt. I sådana fall skall sökanden tillhandahålla ytterligare uppgifter för att påvisa säkerheten och/eller effekten hos de olika salterna, estrarna eller derivaten av en godkänd aktiv substans. Olika perorala läkemedelsformer med omedelbar frisättning skall anses vara samma läkemedelsform. Sökanden kan befrias från kravet att genomföra biotillgänglighetsstudier om han/hon kan påvisa att det generiska läkemedlet motsvarar de relevanta kriterier som fastställs i de tillämpliga detaljerade riktlinjerna.

…

4. Om ett biologiskt läkemedel som liknar ett biologiskt referensläkemedel inte uppfyller villkoren i definitionen av generiska läkemedel, särskilt på grund av skillnader som hänför sig till utgångsmaterial eller skillnader i tillverkningsprocesser mellan det biologiska läkemedlet och det biologiska referensläkemedlet, skall resultaten av lämpliga prekliniska studier eller kliniska prövningar med avseende på dessa villkor tillhandahållas. …”

11. Artikel 28 avser förfarandet för ömsesidigt erkännande och det decentraliserade förfarandet. Artikeln lyder enligt följande:

”1. Den som ansöker om godkännande för försäljning av ett läkemedel i fler än en medlemsstat skall lämna in en ansökan baserad på identisk ansökningsdokumentation i dessa medlemsstater. Dokumentationen skall innefatta de uppgifter och handlingar som anges i artikel 8 och artiklarna 10, 10a, 10b, 10c och 11. De bifogade handlingarna skall också innehålla en förteckning över de medlemsstater som berörs av ansökan.

Sökanden skall begära att en av medlemsstaterna fungerar som referensmedlemsstat och utarbetar ett utredningsprotokoll för läkemedlet i enlighet med punkterna 2 och 3.

2. Om läkemedlet redan är godkänt för försäljning när ansökan görs, skall de berörda medlemsstaterna erkänna det godkännande för försäljning som beviljats av referensmedlemsstaten. För detta ändamål skall innehavaren av godkännandet för försäljning begära att referensmedlemsstaten antingen utarbetar ett utredningsprotokoll för läkemedlet eller vid behov uppdaterar ett eventuellt befintligt utredningsprotokoll. Referensmedlemsstaten skall utarbeta eller uppdatera utredningsprotokollet inom 90 dagar efter mottagandet av en giltig ansökan. Utredningsprotokollet skall, tillsammans med den godkända sammanfattningen av produktens egenskaper, märkningen och bipacksedeln, sändas till de berörda medlemsstaterna och till sökanden.

3. Om läkemedlet inte är godkänt för försäljning när ansökan görs, skall sökanden begära att referensmedlemsstaten utarbetar ett förslag till utredningsrapport, ett förslag till sammanfattning av produktens egenskaper och ett förslag till märkning och bipacksedel. Referensmedlemsstaten skall utarbeta dessa förslag till handlingar inom 120 dagar efter mottagandet av en giltig ansökan och skall sända dem till de berörda medlemsstaterna och till sökanden.

4. Inom 90 dagar efter mottagandet av de handlingar som avses i punkterna 2 och 3 skall de berörda medlemsstaterna godkänna utredningsprotokollet, sammanfattningen av produktens egenskaper, märkningen och bipacksedeln och underrätta referensmedlemsstaten om detta. Referensmedlemsstaten skall konstatera att enighet föreligger, avsluta förfarandet och underrätta sökanden.

5. Varje medlemsstat där en ansökan har lämnats in i enlighet med punkt 1 skall inom 30 dagar efter det att enighet har konstaterats fatta ett beslut i enlighet med det godkända utredningsprotokollet, sammanfattningen av produktens egenskaper, märkningen och bipacksedeln.”

12. I artikel 29 regleras det förfarande som ska tillämpas om en medlemsstat, på grund av en potentiell allvarlig folkhälsorisk, inte inom den tid som anges i artikel 28.4 i direktiv 2001/83 kan godkänna utredningsprotokollet, sammanfattningen av produktens egenskaper, märkningen och bipacksedeln.

13. I bilaga I del II.2.b till direktiv 2001/83 anges att ”[a]nsökningar som grundar sig på artikel 10.1 a led iii (jämförbara produkter, dvs. generika) [nuvarande artikel 10.1] skall innehålla de uppgifter som beskrivs i modulerna 1, 2 och 3 i del I i denna bilaga samt uppgifter som visar på biotillgänglighet och bioekvivalens med originalprodukten, varvid denna dock inte får vara ett biologiskt läkemedel (se del II, avsnitt 4: Jämförbara biologiska läkemedel)”.

14. I bilaga I del II.4 anges att ”[d]et kan vara så att bestämmelserna i artikel 10.1 a led iii är otillräckliga för biologiska läkemedel. Om den information som krävs för väsentligen jämförbara läkemedel (generika) inte räcker för att visa att två biologiska läkemedel är väsentligen lika måste kompletterande uppgifter, särskilt om toxikologisk och klinisk profil tillhandahållas.

…”

15. I artikel 3.3 i förordning (EG) nr 726/2004[4] (som är tillämplig i tiden (*ratione temporis*)) föreskrivs följande:

”Ett generiskt läkemedel som motsvarar ett referensläkemedel som godkänts av gemenskapen får godkännas av medlemsstaternas behöriga myndigheter i enlighet med [direktiv 2001/83 …] på följande villkor:

a) Ansökan om godkännande ska läggas fram i enlighet med artikel 10 i [direktiv 2001/83].

b) Sammanfattningen av produktens egenskaper skall i alla relevanta avseenden överensstämma med motsvarande sammanfattning för det av gemenskapen godkända läkemedlet, utom för de delar av sammanfattningen av produktens egenskaper som handlar om indikationer eller doseringsformer som fortfarande omfattades av patentlagstiftning vid den tidpunkt då det generiska läkemedlet salufördes. …

…”

III. Bakgrund, förfarandet och tolkningsfrågorna

16. Den 10 juni 2003 utfärdade Europeiska kommissionen ett godkännande till Eli Lilly Nederland BV (nedan kallat Lilly Nederland) för försäljning av Forsteo, ett biologiskt läkemedel med den aktiva substansen teriparatid för behandling av osteoporos, i form av injektionsvätska, lösning (20 mikrogram/80 mikroliter) i förfylld injektionspenna.

17. Genom beslut av den 11 januari 2017 och den 27 augusti 2020 meddelade kommissionen godkännanden till EG Labo Laboratoires Eurogenerics SAS (nedan kallat Eurogenerics) och Theramex France SAS (nedan kallat Theramex) för försäljning av två biosimilarer till Forsteo, nämligen Movymia och Livogiva. Precis som Forsteo innehåller dessa två läkemedel den aktiva substansen teriparatid, framställd från en biologisk källa.

18. Den 31 januari 2019 lämnade Biogaran SAS (nedan kallat Biogaran) in en ansökan om godkännande för försäljning av läkemedlet Tériparatide Biogaran (nedan kallat läkemedlet som är aktuellt i det nationella målet). Det presenterades som en generisk version av Forsteo i enlighet med artikel 10.1 i direktiv 2001/83 (där det förenklade förfarandet fastställs). I likhet med Forsteo innehåller Tériparatide Biogaran den aktiva substansen teriparatid i form av injektionsvätska, lösning (20 mikrogram/80 mikroliter) i förfylld injektionspenna. Till skillnad från Forsteo erhålls dock den teriparatid som används i Biogaran genom kemisk syntes. Nämnda ansökan om godkännande för försäljning omfattades av det decentraliserade förfarande som föreskrivs i artikel 28 i direktiv 2001/83.

19. I det förfarandet utsåg Biogaran Förbundsrepubliken Tyskland som referensmedlemsstat och Republiken Frankrike som en av de berörda medlemsstaterna.

[4] Europaparlamentets och rådets förordning av den 31 mars 2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet (EUT L 136, 2004, s. 1). De ändringar (vilka är oväsentliga i detta sammanhang) som gjorts till den bestämmelsen genom artikel 1.8 b i Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2019/5 av den 11 december 2018 om ändring av förordning nr 726/2004. Förordning (EG) nr 1901/2006 om läkemedel för pediatrisk användning och direktiv 2001/83 (EUT L 4, 2019, s.24) verkar inte vara tillämpliga i tiden (*ratione temporis*) mot bakgrund av artikel 5 i förordning 2019/5 och med hänsyn till när den relevanta ansökan om ett godkännande för försäljning lämnades in (se punkt 18 i detta förslag till avgörande).

20. På grundval av den allmänna överenskommelse som nåddes i förfarandet utfärdade generaldirektören för Agence nationale de sécurité du medicament et des produits de santé (nationella myndigheten för läkemedelssäkerhet och hälsoproduktssäkerhet) (ANSM), genom beslut av den 1 september 2020, ett godkännande för försäljning av Tériparatide Biogaran och erkände det som en generisk version av Forsteo.

21. Eurogenerics och Theramex överklagade det beslutet till Conseil d'État (Högsta förvaltningsdomstolen) och yrkande att det skulle ogiltigförklaras.

22. Klagandena i det nationella målet har begärt att Conseil d'État (Högsta förvaltningsdomstolen) ska pröva om de villkor som föreskrivs i artikel 10.1 i direktiv 2001/83, för att omfattas av det förenklade förfarandet, var uppfyllda med avseende på Tériparatide Biogaran, för att fastställa om användningen av förfarandet medförde någon risk för folkhälsan. De har i huvudsak anfört att Tériparatide Biogaran har utvecklats genom en kemisk syntes och därför inte kan anses vara en generisk version av Forsteo, vilket har framställts biologiskt.

23. För det första hyser den hänskjutande domstolen i detta sammanhang betänkligheter kring om den kan göra en sådan prövning. Den har beaktat EU-domstolens klargöranden i domen i målet Astellas Pharma, som rörde omfattningen av den nationella rättsliga prövningen av ett godkännande för försäljning som hade beviljats i slutet av ett decentraliserat förfarande, men har förklarat att omständigheterna i det nu aktuella nationella målet skiljer sig från omständigheterna i målet som ledde fram till den domen. [5]

24. För det andra hyser den hänskjutande domstolen också tvivel om huruvida godkännandet för försäljning av Tériparatide Biogaran vilar på en laglig grund. Den har noterat att godkännandet gavs på grundval av ett förenklat förfarande som är förbehållet generiska läkemedel. Den hänskjutande domstolen är i detta avseende osäker på om ett sådant förfarande kan vara tillämpligt på ett *kemiskt* läkemedel för det fall referensläkemedlet har framställts *biologiskt*.

25. Mot denna bakgrund beslutade Conseil d'État (Högsta förvaltningsdomstolen) att vilandeförklara målet och ställa följande tolkningsfrågor till EU-domstolen:

”1) Ska artiklarna 28 och 29 i [direktiv 2001/83] tolkas så, att en domstol i en medlemsstat som berörs av ett decentraliserat förfarande för godkännande för försäljning utan att vara referensmedlemsstat och som är behörig att pröva ett överklagande av godkännandet för försäljning vilket har fattats av den medlemsstatens ansvariga myndighet, i enlighet med vad EU-domstolen slog fast i sin dom [i målet Astellas Pharma], i ett sådant fall är behörig att kontrollera att det decentraliserade förfarandet har genomförts i enlighet med bestämmelserna i [direktiv 2001/83] och att utsläppandet på marknaden inte utgör en potentiell allvarlig [folkhälsorisk] i den mening som avses i artikel 29.1 i det direktivet?

2) Ska artikel 10 i [direktiv 2001/83] tolkas så, att den utgör hinder för att bevilja ett godkännande för försäljning av ett kemiskt läkemedel enligt det förenklade förfarande som föreskrivs i artikel 10.1 i det direktivet, när referensläkemedlet är ett biologiskt läkemedel?”

[5] På grund av skäl som jag kommer att utveckla nedan i detta förslag till avgörande.

26. Eurogenerics, Biogaran, Lilly Nederland och Lilly France SAS (nedan gemensamt kallade Lilly), den franska, den estniska och den nederländska regeringen samt kommissionen har gett in skriftliga yttranden. Dessa berörda parter, med undantag av den estniska regeringen, var företrädda vid förhandlingen som hölls den 7 maj 2025.

IV. Bedömning

27. Jag kommer att inleda min analys med några inledande kommentarer om den tillämpliga rättsliga ramen och EU-domstolens dom i målet Astellas Pharma (A). Med utgångspunkt i dessa kommentarer kommer jag sedan att besvara den första tolkningsfrågan som rör omfattningen av den rättsliga prövningen av resultatet av ett decentraliserat godkännandeförfarande. Jag kommer att förklara att de tillämpliga bestämmelserna i unionsrätten inte hindrar nationella domstolar – som den hänskjutande domstolen i det nu aktuella målet – från att pröva om det läkemedel för vilket ett godkännande för försäljning har beviljats i ett förenklat förfarande på ett korrekt sätt har ansetts vara ett generiskt läkemedel i den mening som avses i direktiv 2001/83 (vilket är ett av villkoren för att kunna genomföra det förenklade förfarandet) (B).

28. Jag kommer därefter att ta mig an den andra tolkningsfrågan och dra slutsatsen att den omständigheten att referensläkemedlet har framställts biologiskt, samtidigt som det läkemedel som är aktuellt för det förenklade förfarandet har framställts genom en kemisk syntes, inte i sig utgör hinder för att det senare betraktas som en generisk version av referensläkemedlet. Till sist kommer jag att avsluta min bedömning av förevarande mål med några kommentarer om artikel 3.3 i förordning nr 726/2004. Den artikeln har betydelse för att – i huvudsak – ta ställning till om det var rätt att pröva den ”blandsituation” som beskrivs ovan inom ramen för ett nationellt (decentraliserat) förfarande i stället för i ett centraliserat förfarande (C).

A. Inledande anmärkningar

29. I detta avsnitt kommer jag att beskriva relevanta aspekter av regelverket för det decentraliserade förfarande som är aktuellt i det nationella målet (1), och kommentera omfattningen, enligt EU-domstolens klargöranden, av den rättsliga prövning som de nationella domstolarna kan göra av resultatet av ett sådant förfarande (2).

1. Relevant regelverk

30. Kort sagt finns det två huvudvägar för att erhålla ett godkännande för försäljning av ett läkemedel i Europeiska unionen. En är ett centraliserat förfarande som genomförs vid EU-institutionerna och som huvudsakligen regleras genom förordning nr 726/2004. Detta förfarande gör det möjligt att släppa ut ett läkemedel på marknaden i hela Europeiska unionen och är obligatoriskt för vissa läkemedelskategorier, till exempel för de flesta så kallade biologiska läkemedel.[6] Ett sådant förfarande genomfördes för Forsteo, det (biologiska) läkemedel som Biogaran angav som referensläkemedel i samband med den aktuella ansökan om godkännande för försäljning (och som avser läkemedlet Tériparatide Biogaran). Samma förfarande genomfördes också för de två biosimilarer till Forsteo som har saluförts av klagandena i det nationella målet.

[6] Såsom noteras i EMA, *Biosimilarer i EU – Vägledning för vårdpersonal*, 2019, s. 12.

31. Den andra huvudvägen mot ett godkännande utgörs av ett ”horisontellt” system som regleras genom direktiv 2001/83, där medlemsstaternas myndigheter fattar de relevanta besluten för att tillåta saluföring av ett specifikt läkemedel inom sina territorier.[7] Detta förfarande gör det möjligt att släppa ut ett läkemedel på marknaden i en eller flera medlemsstater.

32. Om en sökande vill erhålla fler än ett nationellt godkännande för försäljning av samma läkemedel kan framför allt det horisontella förfarandet genomföras som ett decentraliserat förfarande (vilket är fallet i det nationella målet). Kortfattat används det för att få fler än ett nationellt godkännande för försäljning när godkännande för försäljning inte har beviljats för samma läkemedel i någon av medlemsstaterna.[8]

33. Den rättsliga grunden för det decentraliserade förfarandet regleras i artikel 28 i direktiv 2001/83.[9] Stegen kan beskrivas enligt följande: sökanden lämnar in ansökningar, baserad på identisk ansökningsdokumentation, i de medlemsstater där den vill att läkemedlet i fråga ska saluföras. Dessa medlemsstater är ”berörda medlemsstater”, för att använda samma formulering som i direktiv 2001/83. Sökanden väljer dessutom ut en av dessa medlemsstater som ”referensmedlemsstat”.

34. Den behöriga myndigheten i referensmedlemsstaten måste, inom en föreskriven tidsperiod, ta fram flera handlingar som tjänar som grund för den efterföljande beslutsprocessen, nämligen ett förslag till prövningsrapport, ett förslag till sammanfattning av produktens egenskaper och ett förslag till märkning och bipacksedel (nedan kallade de produktrelaterade handlingarna). När dessa handlingar är färdigställda skickas de till sökanden och till myndigheterna i de berörda medlemsstaterna för att få deras godkännande, inom en specifik tidsram. När godkännande lämnas konstaterar referensmedlemsstaten att enighet råder, avslutar förfarandet och informerar den sökande om detta. På denna grund antar varje medlemsstat i vilken en ansökan har lämnats in enligt det decentraliserade förfarandet (det vill säga referensmedlemsstaten och alla berörda medlemsstater) ett beslut som utgör det faktiska godkännandet för försäljning enligt vilket det aktuella läkemedlet får saluföras.

35. Enighet om de produktrelaterade handlingarna kan emellertid inte nås utan dröjsmål om en av de berörda medlemsstaterna har framfört en invändning på grund av ”en potentiell allvarlig folkhälsorisk” enligt artikel 29 i direktiv 2001/83. Ett sådant steg utlöser ett särskilt förfarande som beskrivs i den artikeln. Syftet med det förfarandet är att lösa de problem som har uppkommit så att hela godkännandeförfarandet kan avslutas.

36. För att ett decentraliserat förfarande ska leda fram till ett godkännande för försäljning av ett läkemedel måste alltså en allmän överenskommelse nås om de produktrelaterade handlingarna mellan de ansvariga myndigheterna i alla berörda medlemsstater (inbegripet hantering av

[7] Se även artikel 6.1 första stycket i direktiv 2001/83, där det anges att ”[e]tt läkemedel får saluföras i en medlemsstat endast om den behöriga myndigheten i medlemsstaten har meddelat godkännande för försäljning enligt detta direktiv, eller om godkännande har meddelats enligt [förordning nr 726/2004]”. För en beskrivning av dessa godkännandeförfaranden som vertikala respektive horisontella, se förslaget till avgörande av generaladvokaten Bobek i målet Astellas Pharma (C-557/16, EU:C:2017:957, punkt 24) (nedan kallat förslaget till avgörande i målet Astellas Pharma).

[8] I detta avseende skiljer sig det decentraliserade förfarandet från förfarandet för ömsesidigt erkännande som är den andra formen som det horisontella förfarandet kan ta, och som används för ett läkemedel vars sponsor redan har fått ett godkännande för försäljning i en medlemsstat och vill få ett nytt godkännande för försäljning i en annan medlemsstat. Se även kommissionen, *Notice to Applicants – Volume 2A – Procedures for marketing authorisation – Chapter 1 – Marketing authorisation*, 2019, s. 17 och 18.

[9] Jag noterar att artikel 28 i direktiv 2001/83 i vissa delar är relevant både för det decentraliserade förfarandet och förfarandet för ömsesidigt erkännande, medan artikel 28.2 i det direktivet endast är relevant för det sistnämnda förfarandet. För enkelhetens skull kommer jag att hänvisa till det decentraliserade förfarandet som om det reglerades av artikel 28 i direktiv 2001/83.

eventuella invändningar enligt artikel 29 i direktiv 2001/83). Som ett andra steg måste var och en av de berörda medlemsstaterna utfärda ett godkännande för försäljning som överensstämmer med den allmänna överenskommelsen. [10]

37. Förfarandet kan dessutom genomföras på ett förenklat sätt, enligt vilket sökanden av godkännandet för försäljning, i enlighet med artikel 10.1 i direktiv 2001/83, befrias från skyldigheten att genomföra två av de tre kategorier av studier eller prövningar som annars skulle krävas. Ansökningar om godkännanden för försäljning måste visserligen (i allmänhet) åtföljas av resultaten av farmaceutiska undersökningar, prekliniska studier och kliniska prövningar, i enlighet med artikel 8.3 i) i direktiv 2001/83. Enligt artikel 10.1 i samma direktiv behöver dock inte resultat av prekliniska studier och kliniska prövningar tillhandahållas (men resultat av farmaceutiska undersökningar är fortfarande nödvändiga) om det läkemedel som ansökan om godkännande för försäljning gäller är ett generikum till ett befintligt läkemedel som redan har godkänts i en eller flera av unionens medlemsstater (vilket i så fall anses vara referensläkemedlet, såsom redan har påpekats). Sökanden av ett godkännande för försäljning av ett generiskt läkemedel får dock endast hänvisa till uppgifter som rör ett sådant referensläkemedel (resultat av prekliniska studier och kliniska prövningar) efter utgången av en ”period för uppgiftsskydd”, vilken i princip är åtta år. [11] Syftet med den perioden är att belöna innovation i läkemedelsbranschen genom att se till att läkemedelsföretagen – under en viss tidsperiod – kan dra nytta av ensamrätt på marknaden för det (nya) specifika läkemedlet. [12]

38. Den sammansatta naturen hos det decentraliserade förfarandet (som består av två steg enligt vad som beskrivs ovan) gav upphov till frågan om vilka nationella domstolar som är behöriga att pröva lagligheten i ett godkännande för försäljning som beviljats till följd av den processen, liksom omfattningen av en sådan prövning. Denna fråga behandlades i domen i målet Astellas Pharma, som jag nu kommer att övergå till.

2. Domen i målet Astellas Pharma

39. EU-domstolen meddelade domen i målet Astellas Pharma i samband med ett nationellt förfarande som hade inletts av innehavaren av ett godkännande för försäljning av ett referensläkemedel, som yrkade att ett godkännande för försäljning av ett generiskt läkemedel skulle ogiltigförklaras på grund av påstådd felräkning av utgången av perioden för uppgiftsskydd. Tvisten uppkom efter att ett nationellt godkännande för försäljning av ett generiskt läkemedel hade beviljats i Finland, en av de berörda medlemsstaterna i ett decentraliserat förfarande. I samband med detta hävdade innehavaren av ett godkännande för försäljning av ett referensläkemedel i huvudsak att uppgiftsskyddsperioden ännu inte hade löpt ut. En av de frågor som EU-domstolen hade att ta ställning till var om det godkännande för försäljning som hade

[10] De behöriga myndigheterna som ska utfärda de relevanta godkännandena för försäljning kan således inte ifrågasätta resultatet av förfarandet efter att det har avslutats (se punkterna 25 och 26 i domen i målet Astellas Pharma).

[11] I artikel 10.1 i direktiv 2001/83 föreskrivs en ”8+2-regel”, en period som består av åtta år av uppgiftsskydd (under vilka sökanden av godkännande för försäljning av ett generiskt läkemedel inte får korshänvisa till relevanta uppgifter) och två år av saluföringsskydd, under vilka det generiska läkemedlet ännu inte får släppas ut på marknaden, såsom förklarades i fotnot 9 i punkt 19 i förslaget till avgörande i målet Astellas Pharma,. Tioårsperioden kan förlängas till elva år under de förutsättningar som anges i artikel 10.1 sista stycket i direktiv 2001/83.

[12] Det har noterats att ”[o]mfattningen av perioden med lagstadgat uppgiftsskydd och möjligheten att använda det förenklade förfarandet för godkännande för försäljning avspeglar den balans som unionslagstiftaren beslutade att uppnå mellan skyddet av innovativa bolag och deras investering, allmänintresset av en öppen marknad och en önskan att undvika onödiga undersökningar på människor och djur”. Förslag till avgörande av generaladvokat Bobek i förenade målen Novartis Europharm/kommissionen (C-629/15 P och C-630/15 P, EU:C:2016:1003, punkt 61) (nedan kallat förslaget till avgörande i målet Novartis). Se även skälen 9 och 10 i direktiv 2001/83, liksom dom av den 16 oktober 2003, AstraZeneca (C-223/01, EU:C:2003:546, punkterna 42 och 43) och dom av den 28 juni 2017, Novartis Europharm/kommissionen (C-629/15 P och C-630/15 P, EU:C:2017:498, punkt 78).

beviljats i slutet av förfarandet kunde göras till föremål för rättslig prövning i en av de berörda medlemsstaterna, för att domstolarna i den medlemsstaten specifikt skulle kunna pröva om skyddsperioden hade fastställts på rätt sätt.

40. EU-domstolen besvarade den frågan jakande och förklarade att det i direktiv 2001/83 inte föreskrivs några åtgärder som innehavaren av ett godkännande för försäljning av ett referensläkemedel kan överklaga, inom ramen för ett decentraliserat förfarande, andra än de nationella godkännanden för försäljning som beviljats för det generiska läkemedlet i fråga. Följaktligen kan innehavaren av ett godkännande för försäljning av ett referensläkemedel, om denne vill överklaga resultatet av ett decentraliserat förfarande och hävda felräkning av uppgiftsskyddsperioden, (endast) överklaga det nationella godkännande för försäljning som utfärdats för det relevanta generiska läkemedlet och denne kan endast göra detta vid domstolarna i den medlemsstat vars myndigheter beviljade godkännandet för försäljning. [13]

41. Det följer samtidigt av den domen att det enligt unionsrätten *måste* finnas möjlighet att vidta rättsliga åtgärder. EU-domstolen noterade att innehavaren av ett godkännande för försäljning av ett referensläkemedel har rätt att säkerställa att en sökande (av ett godkännande för försäljning av ett generiskt läkemedel), som vill hänvisa till uppgifterna som sammanställdes för referensläkemedlet, respekterar uppgiftsskyddsperioden. EU-domstolen förklarade att den rätten följer av artikel 10.1 i direktiv 2001/83, där de närmare bestämmelserna om den perioden anges. Den unionsrättsliga skyldigheten att erbjuda den rätten domstolsskydd följer av artikel 47 i Europeiska unionens stadga om de grundläggande rättigheterna (nedan kallad stadgan). [14]

42. EU-domstolen stödde sin uppfattning på den tidigare domen i målet Olainfarm. [15] I den domen bekräftade EU-domstolen att en innehavare av ett godkännande för försäljning av ett referensläkemedel, under andra förfarandemässiga och faktiska omständigheter, har rätt att överklaga de förhållanden under vilka ett godkännande för försäljning av ett generiskt läkemedel har beviljats (den rätten, innehavarens talerätt hade följaktligen förvägrats *in casu* av relevanta nationella myndigheter).

43. Till skillnad från i ovannämnda domar är frågan om omfattningen av den rättsliga prövningen en annan i det nu aktuella målet.

44. Domen i målet Astellas Pharma gällde frågan om de nationella domstolarna kunde pröva fastställandet av perioden för uppgiftsskydd. I förevarande mål ställer sig den hänskjutande domstolen emellertid frågan om omfattningen av den rättsliga prövning som görs i en medlemsstat (som är involverad i ett decentraliserat förfarande utan att vara referensmedlemsstat) utsträcker sig till att kontrollera om det läkemedel för vilket en ansökan om godkännande för försäljning har lämnats in är ett ”generiskt läkemedel” i den mening som avses i direktiv 2001/83, och följaktligen om det förenklade förfarandet (som bara är tillämpligt på godkännande av generiska läkemedel) kan användas på ett lagenligt sätt.

45. Svaret på den första tolkningsfrågan kräver därför fastställande av om slutsatsen i domen i målet Astellas Pharma, om de nationella domstolarnas behörighet att pröva fastställandet av perioden för uppgiftsskydd, utsträcker sig till fall där den rättsliga prövningen gäller en annan rättsfråga.

[13] Domen i målet Astellas Pharma, punkterna 38 och 39.

[14] Ibidem, punkterna 35 – 38.

[15] Dom av den 23 oktober 2014, Olainfarm (C-104/13, EU:C:2014:2316, punkterna 38–40) (nedan kallad domen i målet Olainfarm).

B. Den rättsliga prövningen under omständigheterna i det nationella målet

46. För att besvara den fråga som har sammanfattats ovan (2) krävs först ett klargörande av en inledande fråga som diskuterades ingående under förhandlingen. EU-domstolens slutsatser i domen i målet Astellas Pharma, och dessförinnan i domen i målet Olainfarm, som avsåg tillgången till rättslig prövning, utgick nämligen från sökandenas *rätt* som följer av direktiv 2001/83 (rätten att säkerställa respekt för perioden för uppgiftsskydd). Detta ledde till en diskussion i förevarande mål om huruvida direktiv 2001/83 verkligen medger rättslig prövning av resultatet av ett decentraliserat förfarande för det fall klagandena inte avser skydda en rättighet som följer av direktivet (oaktat den materiella omfattningen av en sådan rättslig prövning) (1).

1. En inledande fråga: Kan rättslig prövning ske i avsaknad av en rättighet som följer av direktiv 2001/83?

47. Jag noterar att till skillnad från i målet Astellas Pharma är klagandena i det nu aktuella nationella målet inte innehavare av godkännandet för försäljning av det relevanta referensläkemedlet. De är inte heller innehavare av det godkännande för försäljning vars laglighet ifrågasätts i målet vid den nationella domstolen. De är i stället innehavare av två godkännanden för försäljning av läkemedel som konkurrerar med det läkemedel som är aktuellt i det nationella målet (eftersom – vilket jag redan har förklarat – de godkännandena för försäljning gäller två biosimilarer till samma referensläkemedel som läkemedlet i det nationella målet hänvisar till). [16]

48. Bland de skäl som fick klagandena att överklaga finns de ekonomiska nackdelar som de säger sig ha drabbats av till följd av utfärdandet av det aktuella godkännandet för försäljning. De hänvisar särskilt till villkoren i nationell rätt avseende de aktuella läkemedlens utbytbarhet. Klagandena menar att denna utbytbarhet innebär att apoteken kan ersätta referensläkemedlet med det läkemedel som är aktuellt i det nationella målet, vilket inte är fallet när det gäller de biosimilarer som de marknadsför. De hävdar att detta leder till illojal konkurrens.

49. Det är mot denna bakgrund svårt att förstå vilken rättighet i unionsrätten, och mer specifikt i direktiv 2001/83, som har samband med den rättighet som följer av artikel 10.1 i det direktivet och som diskuterades i domarna i målen Astellas Pharma och Olainfarm, som klagandena skulle eller skulle kunna skydda under de aktuella omständigheterna. Det aktuella godkännandeförfarandet berör främst Biogaran (som den part som inledde detsamma för att få ett godkännande för försäljning av det läkemedel som är aktuellt). Det berör också Lilly Nederland som innehavare av godkännandet för försäljning av det referensläkemedel som Biogaran hänvisade till för att genomföra det förenklade förfarandet.

50. Biogaran och kommissionen gör gällande att eftersom det inte finns någon rättighet (i unionsrätten) som klagandena i det nationella målet kan söka skydda, hindrar direktiv 2001/83 deras tillgång till rättslig prövning. Eurogenerics, Lilly och den franska regeringen har intagit motsatt ståndpunkt och menar huvudsakligen att en sådan rättighet inte är en nödvändig förutsättning för att få tillgång till rättslig prövning.

51. Jag delar denna senare uppfattning.

[16] Jag kommer att redogöra för begreppet ”biosimilarer” mer ingående nedan.

52. Det stämmer att den vikt som EU-domstolen, i sina domar i målen Astellas Pharma och Olainfarm, lade vid sökandens rättighet (härledd från artikel 10.1 direktiv 2001/83) när den drog sina slutsatser om tillgång till rättslig prövning, under rådande omständigheter kan leda till intrycket att även möjligheten till rättslig prövning villkoras av förekomsten av en sådan (eller annan liknande) rättighet enligt direktiv 2001/83. En sådan slutsats skulle emellertid vara felaktig, eftersom betydelsen av en rättighet enligt det direktivet för slutsatserna i de nämnda domarna måste bedömas mot bakgrund av de specifika frågor som behandlas av EU-domstolen.

53. Jag påminner om att i domen i målet Olainfarm slog EU-domstolen fast att artikel 10.1 i direktiv 2001/83, jämförd med artikel 47 i stadgan, *hindrar* medlemsstaterna från att inte låta innehavaren av ett godkännande för försäljning av ett referensläkemedel få tillgång till de nationella domstolarna genom att neka denne talerätt. På ett liknande sätt följer det av domen i målet Astellas Pharma att rätten till rättsligt skydd inte kan hindras, i huvudsak på grund av komplexiteten i det decentraliserade förfarandet (nämligen på grund av den omständigheten att ett visst nationellt godkännande för försäljning utgör det andra steget i förfarandet, vars innehåll har fastställts i förväg genom den allmänna överenskommelse som nåtts av de ansvariga myndigheterna i de berörda medlemsstaterna).

54. Den unionsrättsliga skyldigheten att säkerställa det rättsliga skyddet av den rättighet som nämns ovan innebär dock inte att avsaknad av en rättighet som följer av unionsrätten automatiskt hindrar medlemsstaterna från att ge parter som klagandena i det nationella målet möjlighet till rättslig prövning i samband med ett decentraliserat förfarande. Den slutsatsen skulle bara kunna dras på grundval av bestämmelserna i direktiv 2001/83, eller av konstaterandet att vissa specifika aspekter av rättslig prövning i en viss medlemsstat hindrar effektiviteten i det decentraliserade förfarandet som sådant.

55. Inledningsvis är direktiv 2001/83 tyst i denna fråga. Det innehåller inte några bestämmelser om rättsmedel, och än mindre om deras natur, som medlemsstaterna skulle vara skyldiga (eller skulle kunna) införa i samband med beslut som fattas till följd av de förfaranden som regleras genom direktivet. I avsaknad av unionsrättsliga bestämmelser i det avseendet ankommer det således på medlemsstaterna, inom ramen för deras processuella autonomi, att anta bestämmelser om talerätt i samband med talan om ogiltigförklaring, såsom den franska regeringen i huvudsak har noterat. [17]

56. Jag noterar att det kan finnas flera olika erkända legitima intressen i det avseendet, allt från ekonomiska intressen till överväganden i fråga om folkhälsa. [18] Den franska regeringen förklarade att huruvida den nationella talan kan tas upp till prövning (något som förefaller ostridigt i det nationella målet) grundas på den direkta och enskilda inverkan av det aktuella godkännandet för försäljning på innehavarna av godkännandet för försäljning av biosimilarerna i deras roll som konkurrenter till innehavaren av godkännandet för försäljning av det läkemedel som är aktuellt i det nationella målet.

[17] Generaladvokaten Wahl inledde analysen i sitt förslag till avgörande i målet Olainfarm (C-104/13, EU:C:2014:342, punkt 43) med ett liknande resonemang, genom att ta ställning till om rätten att bestrida ett godkännande för försäljning som utfärdats för ett generikum kunde följa av unionsrätten eller om frågan omfattades av nationell rätt.

[18] Jag hänvisar, analogt, till mina iakttagelser, beträffande begreppet ”legitimt intresse” enligt unionsrätten, i mitt förslag till avgörande i målet Nicoventures Trading m.fl./kommissionen (C-731/23 P, EU:C:2025:435, punkt 30). Jag förklarade att begreppet inte avser subjektiva rättigheter i strikt mening, utan ”motsvarar situationer där unionsrätten garanterar sökanden en frihet (eller rättighet) eller ger sökanden en befogenhet eller en immunitet”, vilket alltså även inbegriper ekonomiska intressen.

57. Jag kan inte finna någon anledning att anse att en sådan processuell lösning skulle hindra effektiviteten i det godkännandesystem som infördes genom direktiv 2001/83, eller det decentraliserade förfarandet i synnerhet. [19]

58. Denna slutsats påverkas inte av kommissionens argument enligt vilket det i huvudsak bör finnas samstämmiga bestämmelser om talerätt mellan å ena sidan det centraliserade godkännandeförfarandet och å andra sidan de ”horisontella” godkännandeförfarandena. Kommissionen har mer specifikt anfört att om läkemedlet som är aktuellt i det nationella målet hade varit föremål för ett centraliserat förfarande enligt förordning nr 726/2004, skulle det efterföljande beslutet (endast) ha kunnat överklagas vid EU-domstolarna, inom ramen för en talan om ogiltigförklaring enligt artikel 263 FEUF. Kommissionen har vidare gett uttryck för den uppfattningen att under sådana omständigheter är det osannolikt att parterna, till exempel klagandena i det nationella målet, skulle vara direktberörda enligt de kriterier som bland annat gäller för andra privata parter än dem som den angripna rättsakten riktar sig till. [20]

59. Utan att det påverkar frågan om talerätt enligt artikel 263 FEUF tillstår jag visserligen den skillnad i villkor som kan förekomma när det gäller talerätt vid en jämförelse mellan de viktigaste typerna av godkännandeförfarande (centraliserat och nationellt)(beroende på de nationella förfaranderegler som det är fråga om). Såsom redan har noterats är dock bestämmelserna om talerätt som reglerar tillgången till nationella domstolar – i avsaknad av unionsbestämmelser – en fråga som omfattas av nationell rätt. Detta kan givetvis leda till bristande överensstämmelse, men denna bristande överensstämmelse är helt enkelt ett resultat av det aktuella läget för unionsrätten, och kan i bästa fall tjäna som ett övervägande *de lege ferenda* inför unionslagstiftarens framtida åtgärder. Hur lovvärt det än kan vara med uppnådd samstämmighet, är den bristande överensstämmelsen dock inte ett tillräckligt skäl för att begränsa medlemsstaternas behörighet i frågor där unionslagstiftaren ännu inte har agerat.

60. Om en sökande å ena sidan avser utöva en rättighet som – i det nu aktuella sammanhanget – följer av direktiv 2001/83, är medlemsstaterna enligt unionsrätten alltså skyldiga att ge denna sökande tillgång till relevant rättsmedel vid de nationella domstolarna (rätten att yrka ogiltigförklaring av godkännandet för försäljning). Å andra sidan, om en sökande inte avser utöva någon rättighet som följer av unionsrätten, ankommer det på medlemsstaterna att ta ställning till om det finns en rättighet att överklaga ett godkännande för försäljning.

61. Efter dessa överväganden kommer jag nu att besvara den första tolkningsfrågan, genom vilken den hänskjutande domstolen önskar få klarhet i de eventuella gränserna för den materiella omfattningen av den rättsliga prövningen av resultatet av ett decentraliserat förfarande.

2. Den rättsliga prövningens omfattning

62. Genom den första tolkningsfrågan önskar den hänskjutande domstolen få klarhet i om en domstol i en medlemsstat som deltar i ett decentraliserat förfarande som regleras av artiklarna 28 och 29 i direktiv 2001/83, utan att vara referensmedlemsstat, får pröva om det decentraliserade

[19] Denna aspekt skiljer sig givetvis från frågan om systemet med ett decentraliserat förfarande medger nationell administrativ prövning av resultatet av förfarandet. EU-domstolen besvarade den frågan nekande i domen i målet Astellas Pharma (punkterna 25–32).

[20] Jag erinrar om att enligt artikel 263 fjärde stycket FEUF får ”alla fysiska eller juridiska personer … väcka talan mot en akt som är riktad till dem *eller som direkt och personligen berör dem …*”. Min kursivering.

förfarandet har genomförts i enlighet med bestämmelserna i det direktivet och om utsläppandet på marknaden av det aktuella läkemedlet utgör en potentiell allvarlig folkhälsorisk i den mening som avses i artikel 29.1 i nämnda direktiv.

63. Parterna och övriga berörda personer i förevarande mål har intagit tämligen skilda ståndpunkter i denna fråga.

64. Biogaran hävdar å ena sidan i huvudsak att den nationella rättsliga prövningen inte får omfatta mer än frågans icke-vetenskapliga aspekter, såsom utgången av perioden för uppgiftsskydd (som var aktuell i domen i målet Astellas Pharma).

65. Den franska regeringen menar att förutom de formella aspekterna ska den nationella domstolen också kunna pröva om godkännandet för försäljning av läkemedlet i fråga utgör en potentiell allvarlig folkhälsorisk i den mening som avses i artikel 29 i direktiv 2001/83.

66. Laboratoires Eurogenerics, Lilly, den estniska regeringen och kommissionen anser å andra sidan att omfattningen av den rättsliga prövning som de nationella domstolarna kan göra inbegriper villkoren för huruvida det decentraliserade förfarandet är tillämpligt (såsom särskilt föreskrivs i artikel 10 i direktiv 2001/83). Laboratoires Eurogenerics gör vidare också gällande att den rättsliga prövningen omfattar alla delar av det decentraliserade förfarandet som kan avse en potentiell allvarlig folkhälsorisk i den mening som avses i artikel 29 i direktiv 2001/83. Kommissionen anser däremot att rättslig prövning av den frågan skulle kunna vara utesluten, med hänsyn till den specifika mekanism som införts genom artikel 29 för att lösa sådana frågor.

67. Mot bakgrund av dessa skilda ståndpunkter kommer jag nu att förklara den exakta fråga som den hänskjutande domstolen önskar ska klargöras.

68. Även om den första frågan uttrycks i allmänna termer (på så sätt att den hänskjutande domstolen hyser betänkligheter kring möjligheten att pröva det aktuella förfarandets förenlighet med bestämmelserna i direktiv 2001/83), och även om möjligheten att pröva om utsläppandet av läkemedlet på marknaden utgör en potentiell allvarlig folkhälsorisk uppmärksammas särskilt, står det klart för mig att den hänskjutande domstolens fråga – såsom Lilly har påpekat – är snävare och enklare.

69. För det första framgår det av omständigheterna i målet att den fråga som behöver klargöras är om den nationella domstolen kan pröva tillämpningen av begreppet generiskt läkemedel i ett decentraliserat och förenklat förfarande, för att avgöra om det villkoret för att tillämpa det förenklade förfarandet har varit uppfyllt. För det andra följer det av beslutet om hänskjutande att det är precis denna eventualitet, att detta kanske inte har varit fallet, som – enligt den hänskjutande domstolens uppfattning – medför en potentiell allvarlig folkhälsorisk. Såsom redan har förklarats ovan behöver en sökande, när denne vill släppa ut ett generiskt läkemedel på marknaden, inte genomföra prekliniska studier och kliniska prövningar, utan kan i stället hänvisa till tidigare resultat av sådana studier och prövningar för relevant referensläkemedel. Om det skulle visa sig att ett läkemedel felaktigt har betraktats som ett generikum, innebär det således att det har släppts ut på marknaden (i slutet på det förenklade förfarandet) samtidigt som vissa av de nödvändiga kriterierna för att påvisa dess effekt och säkerhet har utelämnats i strid med lagstiftningen.

70. Frågan som måste klargöras är således om direktiv 2001/83 medger att en nationell domstol i en berörd medlemsstat prövar lagligheten i ett godkännande för försäljning som har utfärdats för ett läkemedel efter att ett decentraliserat och förenklat förfarande har genomförts, eftersom det hävdas att villkoren för att ett läkemedel ska betraktas som ett generiskt läkemedel enligt direktiv 2001/83 inte varit uppfyllda.

71. I enlighet med Laboratoires Eurogenerics, Lilly, de regeringar som intervenerat och som intagit en ståndpunkt samt kommissionen, anser jag att denna fråga ska besvaras jakande.

72. Enligt samma resonemang som i mina iakttagelser avseende de nationella bestämmelserna om *talerätt* vid talan om ogiltigförklaring, innebär de tillämpliga unionsbestämmelsernas, närmare bestämt artiklarna 28 och 29 i direktiv 2001/83 i detta sammanhang, tystnad avseende vilka rättsmedel som kan tillämpas för att pröva ett godkännande för försäljning som utfärdats efter ett decentraliserat godkännandeförfarande, att sådana rättsmedels *omfattning* faller inom den processuella autonomi som under sådana omständigheter tillerkänns medlemsstaterna. Resonemanget gäller i ännu högre grad i ett mål som det nu aktuella målet, där klagandena inte söker utöva en specifik rättighet som följer av unionsrätten (vilket skulle göra det obligatoriskt med tillgång till rättslig prövning).

73. Denna slutsats påverkas inte av de olika argument som har framförts i detta mål.

74. *För det första* menar Biogaran, i huvudsak, att det finns en risk för motstridiga domar.

75. För att bemöta det argumentet måste jag erinra om att EU-domstolen i domen i målet Astellas Pharma slog fast att sökanden endast (med framgång) kan överklaga ett godkännande för försäljning som har beviljats av myndigheterna i en medlemsstat vid domstolarna i *samma* medlemsstat. Sökanden kan däremot inte överklaga ett godkännande för försäljning som har utfärdats av en annan medlemsstat.[21] Rättslig prövning av resultatet av ett decentraliserat förfarande ska, eller kan, således finnas tillgänglig (beroende på omständigheterna) i var och en av de medlemsstater som deltar i ett decentraliserat förfarande och får bara omfatta det godkännande för försäljning som antagits av myndigheterna i den specifika medlemsstaten.

76. Det är riktigt att detta medför en risk för olika utfall (när det gäller om giltigheten av olika nationella godkännanden för försäljning som har beviljats inom ramen för ett och samma decentraliserade förfarande kommer att fastställas av domstolarna).[22] Det stämmer också att denna risk är större om det i den nationella lagstiftningen föreskrivs mindre strikta villkor med avseende på talerätt. Risken är emellertid en ofrånkomlig följd i systemet såsom det för närvarande är utformat. Den kan inte tjäna som ett argument som i avsaknad av harmoniserade bestämmelser skulle begränsa medlemsstaternas behörighet att anta de bestämmelser om talerätt vid talan om ogiltigförklaring som medlemsstaterna anser nödvändiga (givetvis under förutsättning att andra, mer allmänna unionsrättsliga bestämmelser iakttas).

77. *För det andra* övertygas jag inte av argumentet enligt vilket – kortfattat – det bör finnas en ”parallellism” mellan den administrativa prövning som är ”inbyggd” i det decentraliserade förfarandet och den efterföljande rättsliga prövningen, såsom den franska regeringen har anfört. Administrativ prövning och rättslig prövning skiljer sig åt. Att invändningar inom ramen för det

[21] Domen i målet Astellas Pharma, punkterna 40 och 41.

[22] Denna aspekt analyserades i förslaget till avgörande i målet Astellas Pharma, punkterna 91–109.

decentraliserade förfarandet är begränsade till grunden ”en potentiell allvarlig folkhälsorisk” i den mening som avses i artikel 29 i direktiv 2001/83, innebär inte att den rättsliga prövningen måste ha samma omfattning. [23]

78. EU-domstolen slog i domen i målet Astellas Pharma dessutom fast – såsom Lilly har påpekat – att de nationella myndigheternas behörighet i det decentraliserade förfarandet inte är begränsad till överväganden avseende en ”potentiell allvarlig folkhälsorisk”, utan utsträcker sig till att pröva om de nödvändiga förhandsvillkoren för att tillämpa ett förenklat förfarande är uppfyllda. [24]

79. Enligt artikel 10.1 i direktiv 2001/83 finns det, såsom kommissionen har påpekat, väsentligen två nödvändiga förhandsvillkor för att genomföra ett sådant förfarande: (i) utgången av perioden för uppgiftsskydd och (ii) förekomst av ett generiskt läkemedel. Även om argumentet om ”parallellism” mellan omfattningen av rättslig och administrativ prövning skulle godtas (det vill säga att den rättsliga prövningen måste spegla men inte får gå utöver de administrativa myndigheternas kontroll i det decentraliserade förfarandet), skulle det ändå leda till slutsatsen att tillgång till rättslig prövning bör ges, eftersom den rättsliga prövningen i målet vid den nationella domstolen gäller det andra av de två förhandsvillkoren.

80. *För det tredje* övertygas jag inte heller av ett annat argument som har lagts fram av den franska regeringen, enligt vilket den rättsliga prövningen bör respektera resultatet av det decentraliserade förfarandet med hänvisning till ömsesidigt erkännande och ömsesidigt förtroende. Det är inte nödvändigt att behandla frågan om i vilken utsträckning som det nuvarande systemet med det decentraliserade förfarandet faktiskt bygger på dessa två principer i den *administrativa fasen*, [25] för att kunna hävda att inte någon av principerna medför några begränsningar för omfattningen av den nationella rättsliga prövningen av resultatet av den fasen. Den tekniska karaktären hos de frågor som ska avgöras inom ramen för det decentraliserade förfarandet kan förvisso innebära en mindre omfattande rättslig prövning (vilken kan begränsas till uppenbara fel och så vidare). [26] Detta kan dock knappast utmynna i en slutsats att vissa delar av det administrativa beslutsfattandet bör gå utöver den rättsliga prövningen.

81. *För det fjärde* bidrar rättslig prövning – som omfattar den fråga som är aktuell här – till ett av målen med direktiv 2001/83, nämligen, såsom den estniska regeringen har påpekat, skyddet av folkhälsan, i stället för att undergräva effektiviteten i det decentraliserade förfarandet. Detta mål är enligt skäl 2 i direktivet det ”främsta syftet” med alla föreskrifter som reglerar tillverkningen, distributionen eller användningen av läkemedel.

82. Jag påminner om att det förenklade förfarandet befriar sökanden från skyldigheten att lämna in resultat av prekliniska studier och kliniska prövningar. Såsom har angetts ovan, om det felaktigt har antagits att det berörda läkemedlet är ett generikum till ett referensläkemedel ger det emellertid upphov till en situation där ett läkemedel godkänns för försäljning utan tillräckliga prekliniska och kliniska studier. De nationella domstolarnas möjlighet att pröva om begreppet generiskt läkemedel har tillämpats korrekt bör således främja syftet att skydda folkhälsan.

[23] Oaktat hur den grundens omfattning förstås. För denna fråga, se förslaget till avgörande i målet Astellas Pharma, punkterna 74 och 75.

[24] Domen i målet Astellas Pharma, punkterna 28 och 29.

[25] För en skeptisk inställning i denna fråga (mot bakgrund av det decentraliserade förfarandets särdrag), se förslaget till avgörande i målet Astellas Pharma, punkterna 50–54).

[26] Se, analogt och generellt, om graden (omfattningen) av rättslig prövning, mitt förslag till avgörande i målet ECB/Crédit lyonnais (C-389/21 P, EU:C:2022:844, punkterna 42–45).

83. *Slutligen* noterar jag att den hänskjutande domstolen genom sin första fråga också vill veta om en sådan prövning kan utföras av domstolarna i en medlemsstat som inte har agerat i egenskap av *referensmedlemsstat*, inom ramen för ett visst decentraliserat förfarande. Precis som den nederländska regeringen har påpekat uppfattar jag att vad den hänskjutande domstolen i huvudsak undrar är om rättslig prövning – under de omständigheter som beskrivs ovan – bör förbehållas domstolarna i referensmedlemsstaten (med tanke på den roll som den staten spelar för att utarbeta de produktrelaterade handlingarna) eller om också domstolarna i de berörda medlemsstaterna kan företa sådan rättslig prövning.

84. Jag menar att svaret på den frågan följer av domen i målet Astellas Pharma.

85. Såsom har påpekats ovan slog EU-domstolen i den domen fast att rättslig prövning (för att fastställa perioden för uppgiftsskydd) bör finnas tillgänglig i den berörda medlemsstaten. Den uteslöt samtidigt möjligheten för samma sökande att vid domstolarna i den berörda medlemsstaten bestrida ett godkännande för försäljning som beviljats av myndigheterna i en annan medlemsstat.[27] För det fall det handlar om en rättighet som följer av unionsrätten måste det således finnas möjlighet till rättslig prövning i var och en av de medlemsstater som deltar i ett visst decentraliserat förfarande. Om någon sådan rättighet inte är aktuell, och frågan omfattas av medlemsstaternas processuella autonomi, är möjligheten till rättslig prövning enligt direktiv 2001/83 inte förbehållen domstolarna i referensmedlemsstaten.

86. Ovanstående analys får mig att dra slutsatsen att artiklarna 28 och 29 i direktiv 2001/83 ska tolkas så, att de inte hindrar en domstol i en medlemsstat som deltar i ett decentraliserat förfarande för godkännande för försäljning, utan att vara referensmedlemsstat, som är behörig att pröva ett överklagande av ett beslut om godkännande för försäljning som antagits av den behöriga myndigheten i den medlemsstaten, från att pröva om det läkemedel som har godkänts för försäljning kan betraktas som ett ”generiskt läkemedel” i den mening som avses i artikel 10.2 b i direktiv 2001/83.

87. Jag kommer nu att övergå till frågan om det begreppet omfattar kemiska läkemedel, för det fall sökanden i ett förenklat förfarande hänvisar till ett referensläkemedel som har framställts biologiskt.

C. Kan ett kemiskt läkemedel vara generikum till ett biologiskt läkemedel?

88. Den hänskjutande domstolen önskar genom sin andra tolkningsfråga få klarhet i om det förenklade förfarandet (som är förbehållet generiska läkemedel) får användas när det läkemedel för vilket sökanden har ansökt om godkännande för försäljning har framställts genom kemisk syntes, samtidigt som det relevanta referensläkemedlet har framställts biologiskt.

89. Jag erinrar om att det i det nationella målet hävdas att det godkännande för försäljning som beviljades för det aktuella läkemedlet vilar på rättsstridig grund, eftersom ett av villkoren för att använda det förenklade förfarandet – i slutet av vilket godkännandet för försäljning utfärdades – inte var uppfyllt (det hävdas att läkemedlet inte kan betraktas som ett generikum till det referensläkemedel som det hänvisas till). Detta gör det nödvändigt att fastställa vad som i allmänhet skiljer kemiska läkemedel från biologiska läkemedel (1), för att därefter ta ställning till om dessa skillnader – mot bakgrund av bestämmelserna i direktiv 2001/83 – hindrar användning

[27] Domen i målet Astellas Pharma, punkt 40.

av det förenklade förfarandet i en ”blandsituation” som den i det nationella målet (närmare bestämt en situation där ett kemiskt läkemedel presenteras som ett generikum till ett biologiskt referensläkemedel) (2).

1. Biologiska kontra kemiska läkemedel

90. Det är värt att notera – såsom Lilly förklarade under förhandlingen – att läkemedel i regel kan delas upp i läkemedel som framställs genom kemisk syntes (kemiska läkemedel), och läkemedel från biologiska källor (biologiska läkemedel). [28] I direktiv 2001/83 används emellertid i princip det allmänna begreppet läkemedel, [29] samtidigt som endast kategorin ”biologiska läkemedel” skiljs ut (och definieras) som produkter ”vars aktiva substans utgörs av en biologisk substans”. [30]

91. Av diskussionen i förevarande mål följer att vid en jämförelse med läkemedel som innehåller kemiskt framställda aktiva substanser (vilka ibland hänvisas till som ”småmolekylära läkemedel” [31]) består biologiska aktiva substanser vanligtvis av större, mer komplexa molekylära strukturer. Det krävs mer sofistikerade metoder för att studera egenskaperna hos biologiska aktiva substanser i syfte att erhålla godkännanden för läkemedel som innehåller sådana substanser. [32] Biologiska substanser tillverkas dessutom med hjälp av levande organismer, vilka varierar per definition. Den resulterande biologiska aktiva substansen kännetecknas därför många gånger av en viss grad av naturlig variation som kallas mikroheterogenitet. [33]

92. Vad det begreppet beskriver är enkelt uttryckt små skillnader i den molekylära strukturen som gör att biologiska läkemedel inte kan reproduceras identiskt. [34] Sådana små skillnader kan finnas inom eller mellan batcher av samma biologiska läkemedel. [35] Såsom jag har förstått det motsvarar de en ”orenhet” som dock kan godtas, förutsatt att den hålls inom ett godkänt intervall för att säkerställa det berörda läkemedlets säkerhet och effekt, och den saknar därmed klinisk betydelse. [36]

93. Lilly påpekade dock under förhandlingen att den mikroheterogenitet som är naturlig i biologiska läkemedel kan bidra till toleransen för läkemedlen när de administreras. Detta är givetvis en fråga som experterna har att ta ställning till i varje enskilt fall, men

[28] Se, för ett liknande resonemang, EMA, Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Product- or population-specific considerations II: Biological medicinal products, 4 augusti 2016, EMA/168402/2014 Corr, s. 5, Avsnitt P.II.A.1.

[29] I artikel 1.2 i direktiv 2001/83 definieras ”läkemedel” som ”a) varje substans eller kombination av substanser som tillhandahålls med uppgift om att den har egenskaper för att behandla eller förebygga sjukdom hos människor, eller b) varje substans eller kombination av substanser som kan användas på eller administreras till människor i syfte antingen att återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner genom farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan eller att ställa diagnos”.

[30] Se bilaga I, del I, modul 3, avsnitt 3.2.1.1 b till det direktivet. Se även EMA, *Biosimilarer i EU – Vägledning för vårdpersonal*, s. 5.

[31] Kommissionen, *What you need to know about biosimilar medicinal products. Process on corporate responsibility in the field of pharmaceuticals Access to medicines in Europe. A consensus information document*, 2013, s. 5 och 8 (nedan kallat informationsdokumentet om biosimilarer).

[32] *Biosimilarer i EU – Vägledning för vårdpersonal*, s. 6.

[33] Ibidem.

[34] Denna variation exemplifieras av glykosylerade proteiner. Sådana proteiner innehåller socker- eller kolhydratgrupper som har bundits till proteinstommen, vilka kan skilja sig åt mellan enskilda molekyler i samma protein. Se informationsdokumentet om biosimilarer, s. 8. För grafiska exempel, se *Biosimilarer i EU – Vägledning för vårdpersonal*, s. 6.

[35] För en mer detaljerad förklaring, se *Biosimilarer i EU – Vägledning för vårdpersonal*, s. 6 och 8.

[36] Ibidem.

mikroheterogenitet förefaller i princip inte förekomma i samband med kemiska läkemedel, eftersom den kemiska syntesen gör att samma, identiska molekyl kan reproduceras, både när det gäller dess sammansättning och spatiala struktur. [37]

94. Med detta sagt gav diskussionen under förhandlingen vid handen att den (typiska) skillnaden mellan biologiska och kemiska läkemedel inte behöver vara relevant i målet vid den nationella domstolen. Den nederländska regeringen påpekade att molekylen i teriparatid (den aktiva substans som är i fråga) är homogen, och gjorde gällande att det följaktligen inte förekommer någon mikroheterogenitet och att den molekylära strukturen är densamma, oavsett om teriparatiden framställs genom en kemisk syntes eller en biologisk process. Detta förefaller överensstämma med Biogarans konstaterande att teriparatid är en enkel biologisk molekyl som kan syntetiseras genom en kemisk process. Diskussionen visar att fallet med teriparatid är ganska speciellt (vilket kan vara skälet till att dess kemiska syntes faktiskt är möjlig). [38]

95. Det ankommer givetvis på den hänskjutande domstolen att kontrollera om beskrivningen och slutsatserna ovan är korrekta. Jag noterar att det i detta avseende saknas information i beslutet om hänskjutande och att den hänskjutande domstolens betänkligheter uttrycks i allmänna termer, samtidigt som det hänvisas till den naturliga variationen (i allmänhet) hos biologiska läkemedel för att beskriva klagandenas argument i målet vid den nationella domstolen.

96. Jag kommer mot denna bakgrund att besvara den andra tolkningsfrågan med antagande om att den avser hur de olika tillverkningsprocesserna påverkar möjligheten att tillämpa det förenklade förfarandet på en ansökan om godkännande för försäljning avseende ett läkemedel som presenteras som ett generikum och som har tagits fram på kemisk väg, samtidigt som det referensläkemedel som det hänvisas till är biologiskt (oberoende av om någon mikroheterogenitet faktiskt förekommer).

2. De relevanta läkemedlens tillverkningsprocesser och det förenklade förfarandets tillämplighet

97. För att analysera den fråga som har sammanfattats ovan kommer jag att beakta lydelsen i relevanta bestämmelser i direktiv 2001/83 (a), det sammanhang i vilket de infördes (b) och målen med direktiv 2001/83 (c).

a) Tolkning av lydelsen

98. Såsom Biogaran, den franska, den nederländska och den estniska regeringen samt kommissionen har noterat innehåller de relevanta bestämmelserna i direktiv 2001/83 inte några krav avseende tillverkningsprocessen genom vilken läkemedlen har erhållits, och följaktligen inte heller några krav med avseende på vilken typ av aktiv substans (kemisk eller biologisk) som referensläkemedlet och det generiska läkemedlet måste innehålla för att kunna tillämpa det förenklade förfarandet.

[37] Se, för ett liknande resonemang, informationsdokumentet om biosimilarer, s. 8 och följande sidor; *Biosimilarer i EU – Vägledning för vårdpersonal*, s. 10. Kommissionen påpekade under förhandlingen att en viss variation kan förekomma också vad gäller kemiska läkemedel.

[38] Se även Mrozovski, J.M., ”Tériparatide, l’exception générique des biosimilaires – Teriparatide, the generic exception for biosimilars”, *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 61, upplaga 617, 2022, s. 45 och 46.

99. För det första påminner jag om att enligt artikel 10.1 i direktiv 2001/83 måste sökanden för det förenklade förfarandet ”påvisa att läkemedlet är ett generikum till ett referensläkemedel”, men att det inte hänvisas till de berörda läkemedlens tillverkningsprocesser.

100. För det andra ska samma iakttagelse göras när det gäller definitionen av ett ”referensläkemedel” i artikel 10.2 a i direktiv 2001/83, enligt vilken det är ett läkemedel som har godkänts med stöd av artikel 6, i enlighet med bestämmelserna i artikel 8 i samma direktiv. [39]

101. Slutligen gäller samma sak med avseende på definitionen av ett ”generiskt läkemedel” i artikel 10.2 b i direktiv 2001/83, enligt vilken det är ett ”läkemedel som har *samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning i fråga om aktiva substanser* och *samma läkemedelsform* som ett referensläkemedel och vars *bioekvivalens* med detta referensläkemedel har påvisats genom lämpliga biotillgänglighetsstudier”. [40]

102. Jag kommer att gå igenom dessa tre komponenter enligt hur mycket komplexitet de ger upphov till i förevarande mål, och jag kommer att börja med den minst komplexa.

103. För det första, när det gäller villkoret avseende *läkemedelsform* – i syfte att fastställa om det förenklade förfarandet är tillämpligt – har EU-domstolen funnit att den form en farmaceutisk produkt har getts och den form i vilken den administreras, däri inräknat dess fysiska form, ska beaktas. [41] Jag menar att denna slutsats inte medför att det villkoret inte skulle vara uppfyllt i en blandsituation som den nu aktuella situationen. Jag noterar också att motsatsen inte har anförts i målet vid den nationella domstolen.

104. För det andra, vad gäller villkoret avseende *bioekvivalens*, noterar jag att det villkoret anses vara uppfyllt när det generiska läkemedlet och referensläkemedlet frisätter den aktiva substansen i kroppen i samma grad och i samma hastighet under liknande villkor. [42]

105. Med hänsyn till ovanstående och hur allmänt villkoret i fråga uttrycks (”vars bioekvivalens med detta referensläkemedel har påvisats genom lämpliga biotillgänglighetsstudier”) ser jag inte något skäl – i lagstiftningen – till att bioekvivalens i sig inte kan påvisas i en blandsituation som den nu aktuella situationen.

106. Jag konstaterar att Eurogenerics och Lilly har noterat att Biogaran inte har tillhandahållit några studier om bioekvivalens för det läkemedel som är aktuellt i det nationella målet. I samband med detta noterade Biogaran att det, i det decentraliserade förfarandet i fråga, hade konstaterats att kravet på att presentera en sådan studie kunde bortses från på grund av det aktuella läkemedlets parenterala administrering. [43]

[39] Jag erinrar om att dessa bestämmelser är allmänna bestämmelser som – kort sagt – anger villkoren under vilka läkemedel får släppas ut på marknaden.

[40] Min kursivering. Bestämmelsen innehåller ytterligare villkor avseende dessa tre huvudkomponenter, vilka jag kommer att komma tillbaka till i mer detalj nedan.

[41] Se dom av den 29 april 2004, Novartis Pharmaceuticals (C-106/01, EU:C:2004:245, punkt 40).

[42] Biosimilarer i EU – Vägledning för vårdpersonal, s. 11 och 34; EMA, *Questions and answers on generic medicines*, 2012, s. 2. Det hänvisades till en liknande definition som återfinns i de respektive icke-bindande handlingar som författats av kommissionen, i domen av den 3 december 1998, Generics (UK) m.fl. (C-368/96, EU:C:1998:583, punkt 31) (nedan kallad domen i målet Generics).

[43] Parenteral administrering innebär att läkemedlet ges utanför mag-tarmkanalen, vanligtvis via injektion. Se Soar J. och/Standing, J., ”Parenteral drug administration” i *Medication Safety – An Essential Guide*, Courtenay, M. och Griffiths, M (red.), Cambridge University Press, 2009, s. 97–112.

107. I detta avseende är biotillgänglighetsstudier, i enlighet med artikel 10.2 b sista meningen i direktiv 2001/83, nämligen inte nödvändiga om sökanden ”kan påvisa att det generiska läkemedlet motsvarar de relevanta kriterier som fastställs i de tillämpliga detaljerade riktlinjerna”.

108. Jag noterar dessutom att enligt de av Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) antagna relevanta riktlinjerna är bioekvivalensstudier i regel inte nödvändiga för läkemedel som injiceras,[44] vilket verkar vara fallet med det aktuella läkemedlet. De befintliga riktlinjerna från EMA förefaller emellertid avse antingen bioekvivalens mellan två kemiska läkemedel eller – i fallet med biosimilarer – jämförbarheten mellan två biologiska läkemedel.[45] En blandsituation, som den i förevarande mål, verkar inte uttryckligen ha berörts, såsom också Biogaran har noterat.

109. Såsom jag redan har förklarat ovan har den fråga som den hänskjutande domstolen ställer i förevarande mål inte att göra med några omständigheter som särskilt rör godkännandeförfarandet, utöver de skilda tillverkningsprocesserna för de aktuella läkemedlen. Av det skälet, och i avsaknad av tveksamheter från den hänskjutande domstolens sida beträffande förenligheten hos de villkor under vilka kravet på att presentera sådana studier bortsågs från (verkar det som), menar jag att denna aspekt av målet inte kan analyseras ytterligare på ett ändamålsenligt sätt.

110. Slutligen, när det gäller villkoret *samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning i fråga om aktiva substanser* tolkar Laboratoires Eurogenerics och Lilly det som att det krävs molekylär identitet av de aktiva substanserna, vilket de menar inte är möjligt i en blandsituation som den nu aktuella situationen, på grund av skillnaderna i produktionsprocesserna och de naturliga variationerna hos biologiska läkemedel.

111. För det första, såsom redan har noterats är naturlig variation ett typiskt särdrag hos biologiska läkemedel, men det behöver inte ha förekommit i förevarande mål (något som – återigen – det ankommer på den hänskjutande domstolen att kontrollera).

112. För det andra, såvitt jag har förstått det påverkar mikroheterogeniteten – för det fall sådan förekommer – det biologiska läkemedlets molekylära struktur. Eftersom sådan mikroheterogenitet i princip inte förekommer i kemiska läkemedel, kommer de två jämförda läkemedlen att ha olika molekylära strukturer.

113. För det tredje anser jag inte att denna skillnad utesluter att villkoret ”samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning i fråga om aktiva substanser” är uppfyllt.

114. Jag noterar i detta avseende att EU-domstolen i sin dom i målet SmithKline[46] slog fast att möjligheten att tillämpa det förenklade förfarandet inte kräver exakt molekylär överensstämmelse mellan de aktuella läkemedlens aktiva substanser, utan snarare bör grundas på de två jämförda läkemedlens terapeutiska verkan.

[44] *Guideline on the investigation of bioequivalence*, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr, 2010, s. 23.

[45] Ibidem, s. 4: ”Räckvidden är begränsad till kemiska enheter. Rekommendationer för jämförelse mellan biologiska läkemedel och referensläkemedel återfinns i riktlinjer om liknande biologiska läkemedel.” Se även EMA, *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues*, EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1, 2013; EMA, *Guideline on Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight-heparins*, EMEA/CHMP/BMWP/118264/2007 Rev. 1, 2016.

[46] Dom av den 20 januari 2005, SmithKline Beecham (C-74/03, EU:C:2005:39) (nedan kallad domen i målet SmithKline).

115. I domen *in casu* fann EU-domstolen att villkoret som avses ovan var uppfyllt, trots att de aktiva substansernas sammansättning i de två aktuella läkemedlen skilde sig åt med avseende på använda salter. Domstolen grundade sig på att det salt som skilde sig åt var den negativa delen, vilken var en inert beståndsdel och följaktligen saknade betydelse för den terapeutiska verkan. [47]

116. Jag noterar också att definitionen i artikel 10.2 b i direktiv 2001/83 (som är senare än domen i det målet) förtydligar att ”[o]lika salter, estrar, etrar, isomerer, blandningar av isomerer, komplex eller derivat av en aktiv substans skall anses vara samma aktiva substans, såvida de inte har avsevärt skilda egenskaper med avseende på säkerhet och/eller effekt”. I ett sådant fall ”skall sökanden tillhandahålla ytterligare uppgifter för att påvisa säkerheten och/eller effekten hos de olika salterna, estrarna eller derivaten av en godkänd aktiv substans”.

117. Såsom jag har förstått det kommer skillnader i salter, estrar, etrar eller isomerer som i själva verket förefaller vara relevanta, i synnerhet för kemiskt tillverkade läkemedel, [48] att leda till skillnader i den exakta molekylära strukturen. Lagstiftaren anser ändå att detta i princip inte utesluter att villkoret ”samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning i fråga om aktiva substanser” är uppfyllt. Det är snarare en aspekt som kan leda till krav på ytterligare bevis på säkerhet och effekt, men som inte hindrar att ett visst läkemedel betraktas som ett generikum.

118. Jag menar att denna aspekt är ytterligare ett tecken på att lagstiftaren inte kräver att det generiska läkemedel som ansökan om godkännande för försäljning gäller och dess referensläkemedel har identiska molekylära strukturer. Om en viss skillnad skulle fastställas, till följd av mikroheterogenitet hos det biologiska läkemedel som hänvisas till som referensläkemedel, hindrar detta således inte automatiskt tillämpning av det förenklade förfarandet i den nu aktuella situationen.

119. Denna slutsats utesluts inte av vissa delar av det relevanta normativa sammanhanget. I förevarande mål har två specifika bestämmelser i direktiv 2001/83 åberopats, vilka jag kommer att ta mig an nedan.

b) Sammanhang

120. Ett av de viktigaste skälen till varför den andra tolkningsfrågan har hänskjutits rör anknytning till artikel 10.4 i direktiv 2001/83. Den bestämmelsen gäller kategorin ”biosimilarer”, det vill säga biologiska läkemedel som liknar ett redan godkänt biologiskt läkemedel. [49]

121. Jag noterar att det i den bestämmelsen anges att ”[o]m ett biologiskt läkemedel som liknar ett biologiskt referensläkemedel *inte uppfyller villkoren i definitionen av generiska läkemedel*, särskilt på grund av skillnader som hänför sig till utgångsmaterial eller skillnader i tillverkningsprocesser

[47] Det stämmer att direktiv 65/65/EEG om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar och som gäller farmaceutiska specialiteter (EGT 22, 1965, s. 369; svensk specialutgåva, område 13, volym 1, s. 67), den rättsliga föregångaren till direktiv 2001/83 som var tillämpligt i tiden (*ratione temporis*) på omständigheterna i det nationella målet, inte innehöll begreppet ”generiskt läkemedel”, utan hänvisade till ”i allt väsentligt överensstämmande läkemedel”. EU-domstolens slutsats är dock fullt relevant enligt de nuvarande bestämmelserna, eftersom den förklarade begreppet ”i allt väsentligt överensstämmande” i sin dom i målet Generics på ett sätt som senare antogs av lagstiftaren till att bli den första delen av den nuvarande definitionen av ”generiskt läkemedel” (vad gäller villkoren avseende aktiv substans, läkemedelsform och bioekvivalens).

[48] Se, för ett liknande resonemang, EMA, *Reflection paper on the chemical structure and properties criteria to be considered for the evaluation of new active substance (NAS) status of chemical substances*, EMA/CHMP/QWP/104223/2015, 2015, s. 4.

[49] Såsom Lilly har uppmärksammat verkar införandet av artikel 10.4 i direktiv 2001/83 genom direktiv 2004/27 ha varit ett svar på den då nya utvecklingen av biosimilarer. Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/27/EG av den 31 mars 2004 om ändring av direktiv 2001/83 (EUT L 136, 2004, s. 34). Det första godkännandet för försäljning av en biosimilar beviljades i Europeiska unionen 2006. Informationsdokumentet om biosimilarer, s. 9 och fotnot 11.

mellan det biologiska läkemedlet och det biologiska referensläkemedlet, skall resultaten av lämpliga prekliniska studier eller kliniska prövningar med avseende på dessa villkor tillhandahållas” [50] (i syfte att erhålla ett godkännande för försäljning av ett läkemedel).

122. Den bestämmelsen avser således en godkännandemekanism som ska tillämpas särskilt i fallet med ett biologiskt läkemedel med avseende på vilket en ansökan om godkännande för försäljning har lämnats in, som liknar ett annat biologiskt referensläkemedel. Laboratoires Eurogenerics och Lilly tolkar däremot den bestämmelsen som att den innebär att det förenklade förfarandet i artikel 10.1 i direktiv 2001/83 endast är tillämpligt på kemiska läkemedel (både referensläkemedlet och det generiska läkemedel som ansökan gäller). De menar att av detta följer att en blandsituation, som den i förevarande mål, inte omfattas av bestämmelsens tillämpningsområde, eftersom de två förfaranden som föreskrivs i artikel 10.1 respektive 10.4 i direktiv 2001/83 är ömsesidigt uteslutande (vilket medför att det första förfarandet aldrig kan tillämpas när ett föreslaget generiskt läkemedel hänvisar till ett biologiskt referensläkemedel).

123. Liksom den franska och den nederländska regeringen samt kommissionen instämmer jag inte i det argumentet.

124. Lydelsen i artikel 10.4 i direktiv 2001/83 är faktiskt inte förenlig med vad som hävdas av Laboratoires Eurogenerics och Lilly, eftersom den innebär att biologiska läkemedel *kan* uppfylla villkoren för godkännande som generiska läkemedel till ett biologiskt referensläkemedel. Artikel 10.4 är i själva verket relativt tydlig när det gäller att de ytterligare studier och prövningar som avses är nödvändiga om det föreslagna biologiska läkemedlet ”inte uppfyller villkoren i definitionen av generiska läkemedel”.

125. Snarare än att utesluta en tolkning enligt vilken det förenklade förfarandet i artikel 10.1 i direktiv 2001/83 förbehålls kemiska läkemedel, erkänns i artikel 10.4 i samma direktiv i stället den särskilda svårigheten för ett biologiskt läkemedel att på ett identiskt sätt ”kopiera” ett annat biologiskt läkemedel, även om den möjligheten inte utesluts i absoluta termer. [51]

126. Denna slutsats påverkas inte av bilaga I del II.2.b till direktiv 2001/83, som åberopats av Laboratoires Eurogenerics. I denna bestämmelse förtecknas de uppgifter som ska lämnas in i ett förenklat förfarande, ”varvid [referensläkemedlet] dock inte får vara ett biologiskt läkemedel”.

127. I likhet med mitt konstaterande med avseende på artikel 10.4 i direktiv 2001/83 kan bestämmelsen i bilaga I knappast förstås som att biologiska läkemedel är undantagna från att kunna betraktas som referensläkemedel. Den hänvisar endast läsaren till en annan del av samma bilaga som behandlar den specifika situationen för biosimilarer, där det anges att ”[o]m den information som krävs för väsentligen jämförbara läkemedel (generika) inte räcker för att visa att två biologiska läkemedel är väsentligen lika måste kompletterande uppgifter, särskilt om toxikologisk och klinisk profil tillhandahållas”.

[50] Min kursivering.

[51] I skäl 15 i direktiv 2004/27, vilket ändrade direktiv 2001/83 genom att införa de båda bestämmelser som vi diskuterar (artikel 10.1 och 10.4), anges att ”[e]tt biologiskt läkemedel som liknar ett referensläkemedel uppfyller *vanligtvis inte* alla villkor för att betraktas som ett generiskt läkemedel, huvudsakligen på grund av typen av tillverkningsprocess, de använda utgångsmaterialen, molekylära egenskaper och terapeutisk verkan. …” Min kursivering. Detta angivande förefaller spegla diskussionen om frågan under lagstiftningsprocessen, under vilken idén om ett generellt uteslutande av biologiska läkemedel från det förenklade förfarandet avvisades. Se, särskilt, ändrat förslag till Europaparlamentets och rådets direktiv om ändring av direktiv [2001/83], KOM(2003) 163 slutlig, s. 19–21.

128. Sammanfattningsvis infördes det särskilda förfarandet för biosimilarer för att möta de specifika egenskaperna hos biologiska läkemedel, i vars fall det föreslagna läkemedlet vanligtvis inte uppfyller villkoren i artikel 10.1 i direktiv 2001/83 på grund av de naturliga variationerna i den molekylära strukturen. Avsikten var dock inte att på ett absolut sätt utesluta möjligheten att ett biologiskt läkemedel kan fungera som referensläkemedel i det förenklade förfarandet.

129. Denna slutsats kan också anses bekräfta min tidigare slutsats att det förenklade förfarandet inte förutsätter molekylär identitet av de berörda läkemedlen. Såsom jag redan har förklarat kännetecknas biologiska läkemedel av små skillnader i deras molekylära struktur, något som kan förekomma också inom eller mellan batcher av ett visst läkemedel och således, såsom jag förstår det, mellan ett visst biologiskt läkemedel och dess biosimilar. Den omständigheten har emellertid inte inneburit att godkännandet av sådana läkemedel begränsas till förfarandet som fastställs i artikel 10.4 i direktiv 2001/83. Om eventuell förekomst av sådana molekylära skillnader inte utesluter tillämpning av det förenklade förfarandet enligt artikel 10.1 i direktivet, är det svårt att se varför det skulle vara annorlunda i en blandsituation som den i förevarande mål.

130. Oavsett detta stöds slutsatsen att det förenklade förfarandet kan tillämpas i en blandsituation, som den i förevarande mål, av målen med direktiv 2001/83.

c) Beaktande av målen med direktiv 2001/83

131. *För det första*, i samband med införandet av en harmoniserad ram för godkännande för försäljning av humanläkemedel på den europeiska marknaden är det främsta syftet med direktiv 2001/83 att värna om folkhälsan (såsom anges i skäl 2 i direktivet).

132. Det var med detta syfte i åtanke som EU-domstolen, i sin dom i målet Generics, slog fast att (de då tillämpliga) villkoren för tillämpning av det förenklade förfarandet syftade till att säkerställa att det inte skulle finnas betydande skillnader mellan referensläkemedlet och det föreslagna generiska läkemedlet (då kallat ett ”i allt väsentligt överensstämmande läkemedel”), med avseende på säkerhet och effekt.[52] Det var också detta övergripande syfte som fick EU-domstolen att i samma dom dra den huvudsakliga slutsatsen att avsaknad av betydande skillnader i fråga om säkerhet och effekt skulle kontrolleras med hjälp av kriterierna samma sammansättning i aktiva substanser, läkemedelsform och bioekvivalens (vilka senare antogs av lagstiftaren i nuvarande artikel 10.2 b i direktiv 2001/83).[53]

133. I motsats till vad Laboratoires Eurogenerics och Lilly har anfört hindrar således inte slutsatsen att det förenklade förfarandet kan tillämpas under omständigheter som de i förevarande mål syftet att värna om folkhälsan, eftersom villkoret som avser det föreslagna läkemedlets säkerhet och effekt kommer att prövas enligt de tre kriterier som anges ovan, oberoende av den aktuella tillverkningsprocessen och oberoende av om de berörda läkemedlen är kemiska eller biologiska till sin natur.

134. Jag har redan förklarat att dessa kriterier inte avser tillverkningsprocessen för eller de (kemiska eller biologiska) egenskaperna hos det slutliga läkemedlet. De aspekterna är därför i sig inte avgörande för att fastställa om ett läkemedel kan betraktas som ett generikum till ett visst referensläkemedel. Jag menar att det bara är egenskaperna hos det föreslagna läkemedlet som

[52] Dom i målet Generics, punkt 36, och dom i målet SmithKline, punkt 39.

[53] För en beskrivning av den rättsliga ramens utveckling, se särskilt förslag till avgörande av generaladvokat Ruiz-Jarabo Colomer i målet Generics (UK) m.fl. (C-368/96, EU:C:1998:21, punkterna 5–8) eller förslag till avgörande av generaladvokat Jacobs i målet SmithKline (C-74/03, EU:C:2004:541, punkterna 5–11).

efter att ha kontrollerats enligt de kriterier som anges ovan, kan leda till slutsatsen att dess säkerhet och effekt inte kan jämföras med referensläkemedlets säkerhet och effekt, med den följden att sökanden inte kommer att tillåtas hänvisa till resultaten av prekliniska studier och kliniska prövningar som erhållits med avseende på referensläkemedlet.

135. *För det andra* syftar direktiv 2001/83 också till att inte hindra utvecklingen av läkemedel eller handeln med läkemedel inom Europeiska unionen.[54]

136. Laboratoires Eurogenerics och Lilly hävdar att det skulle vara oförenligt med det målet att låta det förenklade förfarandet tillämpas i en blandsituation, som den i förevarande mål,.

137. Jag instämmer inte i detta.

138. Det är obestridligt att utvecklingen av nya läkemedel tar flera år i anspråk och kräver mycket vetenskaplig forskning och stora investeringar. Direktiv 2011/83 belönar sådana innovationsinsatser i form av perioden för uppgiftsskydd, som jag diskuterade i samband med den första tolkningsfrågan. Det förenklade förfarandet får inte användas, och sökanden av ett godkännande för försäljning av ett generiskt läkemedel får inte hänvisa till relevanta uppgifter som samlats in med avseende på ett tidigare godkänt läkemedel, förrän den perioden har löpt ut (utan att detta påverkar den lagstiftning som avser skydd av den industriella och kommersiella äganderätten).

139. *För det tredje* speglar möjligheten att använda det förenklade förfarandet den balans som unionslagstiftaren beslutade att uppnå mellan skyddet av innovativa bolag och deras investeringar, allmänintresset av en öppen marknad och en önskan att undvika onödiga undersökningar på människor och djur,[55] vilka också är mål som eftersträvas genom direktiv 2001/83. Ett balanserat angreppssätt för att uppnå dessa syften innebär att efter det att perioden för uppgiftsskydd har löpt ut flyttas den logiska grunden för de tillämpliga bestämmelserna i princip från målet att belöna forskningen till de andra två mål som nämns ovan (det vill säga att säkerställa en öppen marknad och undvika onödiga undersökningar på människor och djur).

140. Att godkänna ett kemiskt generiskt läkemedel till ett biologiskt läkemedel för försäljning, efter ett förenklat förfarande där alla tillämpliga villkor är uppfyllda, främjar båda dessa mål. Det befriar sökandena från kravet att genomföra studier, där relevanta uppgifter kan användas för att dra nödvändiga slutsatser om det föreslagna läkemedlets säkerhet och effekt. Dessutom erbjuds patienter (och nationella sociala trygghetssystem) billigare alternativ. Att hindra ett godkännande för försäljning av ett kemiskt läkemedel, trots att alla tillämpliga villkor är uppfyllda, skulle däremot motverka att målen som avses ovan uppnås. Sökanden skulle vara tvungen att genomföra prekliniska studier och kliniska prövningar på nytt, vilket antingen skulle innebära att marknaden gick miste om ett alternativt läkemedel eller påverka dess pris negativt.

[54] Se skälen 2 och 3 i direktiv 2001/83.

[55] Förslaget till avgörande i målet Novartis, punkt 61. Enligt skäl 10 i direktiv 2001/83 finns det ”allmänpolitiska skäl mot att upprepa tidigare undersökningar på människor eller djur om det inte finns övergripande skäl att göra det”, och i skäl 14 i direktiv 2004/27 (som ändrade de nu relevanta bestämmelserna i direktiv 2001/83) anges vidare att ”[g]eneriska läkemedel är en viktig del av läkemedelsmarknaden och mot bakgrund av de erfarenheter som gjorts bör tillträdet till gemenskapsmarknaden för sådana läkemedel underlättas”.

141. Den sista frågan som jag har att pröva är om blandsituationen *in casu* lagligen skulle ha kunnat bedömas i det nationella (decentraliserade) förfarandet, i stället för i det centraliserade förfarandet. I anslutning till detta kommer jag nu att övergå till artikel 3.3 i förordning nr 726/2004.

D. Artikel 3.3 i förordning nr 726/2004

142. Jag erinrar om att Forsteo, referensläkemedlet till Biogaran Tériparatide, godkändes enligt det centraliserade godkännandeförfarandet. Detta gör artikel 3.3 i förordning nr 726/2004 aktuell, vilken den hänskjutande domstolen har hänvisat till och enligt vilken ett generiskt läkemedel som motsvarar ett sådant läkemedel får godkännas av medlemsstaternas behöriga myndigheter i enlighet med direktiv 2001/83. Detta är särskilt fallet när ansökan om godkännande lämnas in i enlighet med artikel 10 i det direktivet, och när – enligt artikel 3.3 b i förordning nr 726/2004 – ”[s]ammanfattningen av produktens egenskaper … *i alla relevanta avseenden [överensstämmer]* med motsvarande sammanfattning för det av [unionen] godkända läkemedlet …”. [56]

143. Lilly stöder sig på artikel 3.3 b i förordningen när det i huvudsak hävdar att det andra villkoret inte var uppfyllt, eftersom sådana sammanfattningar måste vara identiska, också vad beträffar tillverkningsprocessen. Eftersom det villkoret inte var uppfyllt (och inte kunde uppfyllas), anser Lilly att godkännandet för försäljning av läkemedlet som är aktuellt i det nationella målet beviljades felaktigt inom ramen för det decentraliserade förfarandet och att det borde ha omfattats av ett centraliserat förfarande.

144. Jag noterar att sammanfattningen av produktens egenskaper (produktresumé) är ”ett dokument som beskriver egenskaperna hos och de officiellt godkända användningsvillkoren för ett läkemedel”. [57] Dokumentet innehåller ”grundläggande information för vårdpersonal om hur läkemedlet ska användas säkert och effektivt”. [58] Det ska lämnas in tillsammans med ansökan om godkännande för försäljning [59] och den behöriga myndigheten granskar det. Dokumentet är således ”en naturlig och integrerad del av [godkännandet för försäljning]”. [60]

145. Dess obligatoriska innehåll anges i artikel 11 i direktiv 2001/83 och omfattar särskilt – enligt punkt 2 i den artikeln – ”[a]rt och mängd av de aktiva substanser och beståndsdelarna i de hjälpämnen som det är väsentligt att känna till för att korrekt administrera läkemedlet. …”.

146. Det är riktigt – enligt den relevanta vägledningen – att produktresumén i samband med biologiska läkemedel ska ange den aktiva substansens biologiska ursprung, närmare bestämt ska ”egenskaperna hos det eller de cellulära system som används för produktionen och, om relevant, användningen av rekombinant DNA-teknik specificeras”. [61] Sådan information kan per definition inte lämnas för en relevant kemisk ”kopia” av ett sådant läkemedel.

[56] Min kursivering.

[57] Se den engelska definitionen av begreppet i den ordlista som tagits fram av EMA, vilken finns på https://www.ema.europa.eu/en/glossary-terms/summary-product-characteristics.

[58] Ibidem och Europeiska kommissionen, *Notice to Applicants – A guideline on summary of products characteristics (SmPC)*, september 2009, s. 2 (nedan kallad vägledningen om produktresuméer).

[59] Se artiklarna 8.3 j och 11 i direktiv 2001/83 och artiklarna 6.1 och 10 i förordning nr 726/2004.

[60] Vägledningen om produktresuméer, s. 2.

[61] Ibidem, s. 6.

147. Det föreskrivs dock i artikel 3.3 b i förordning nr 726/2004 att sammanfattningen av produktens egenskaper ska ”i alla relevanta avseenden överensstämma”, inte att den ska vara identisk. Om granskningen visar att de skilda tillverkningsprocesserna och därmed de olika egenskaperna hos läkemedlen (kemiska respektive biologiska) inte har någon inverkan på det föreslagna generiska läkemedlets effekt och säkerhet, kan jag inte se hur denna skillnad kan leda till slutsatsen att produktresumén för ett sådant generiskt läkemedel inte ”i alla relevanta avseenden överensstämm[er]” med produktresumén för dess biologiska referensläkemedel. Jag anser således att artikel 3.3 b i förordning nr 726/2004 inte påverkar min slutsats ovan.

148. Mot bakgrund av ovanstående är jag av den uppfattningen att artikel 10.2 b i direktiv 2001/83 ska tolkas så, att den inte hindrar beviljande av ett godkännande för försäljning av ett kemiskt läkemedel, i enlighet med det förenklade förfarande som fastställs i artikel 10.1 i det direktivet, när referensläkemedlet är ett biologiskt läkemedel, under förutsättning att de villkor, enligt vilka det kemiska läkemedlet kan anses vara ett generikum till referensläkemedlet och som fastställs i artikel 10.2 b i direktiv 2001/83 är uppfyllda.

V. Förslag till avgörande

149. Mot bakgrund av alla ovanstående överväganden föreslår jag att EU-domstolen besvarar tolkningsfrågorna från Conseil d’État (Högsta förvaltningsdomstolen, Frankrike) på följande sätt:

1) Artiklarna 28 och 29 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel

   ska tolkas så, att de inte utgör hinder för att en domstol i en medlemsstat som deltar i ett decentraliserat förfarande för godkännande för försäljning, utan att vara referensmedlemsstat, som är behörig att pröva ett överklagande av ett beslut om godkännande för försäljning som antagits av den behöriga myndigheten i den medlemsstaten, från att pröva om det läkemedel som har godkänts för försäljning kan betraktas som ett ”generiskt läkemedel” i den mening som avses i artikel 10.2 b i direktiv 2001/83.

2) Artikel 10.2 b i direktiv 2001/83

   ska tolkas så, att den inte utgör hinder för att bevilja ett godkännande för försäljning av ett kemiskt läkemedel enligt det förenklade förfarande som föreskrivs i artikel 10.1 i det direktivet, när referensläkemedlet är ett biologiskt läkemedel, under förutsättning att de villkor, enligt vilka det kemiska läkemedlet kan anses vara ett generikum till referensläkemedlet och som fastställs i artikel 10.2 b i direktiv 2001/83 är uppfyllda.