

ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΕΙΣΑΓΓΕΛΕΑ

F. G. JACOBS

της 23ης Ιανουαρίου 2003¹

1. Στην παρούσα υπόθεση, το Court of Appeal (England and Wales) (Civil Division) υποβάλλει στο Δικαστήριο έξι προδικαστικά ερωτήματα σχετικά με τις προϋποθέσεις που πρέπει να συντρέχουν κατά το κοινοτικό δίκαιο προκειμένου η αρμόδια αρχή ενός κράτους μέλους να μπορεί να εγκρίνει την εμπορία ενός φαρμακευτικού προϊόντος σ' αυτό το κράτος μέλος.

2. Ειδικότερα, κατά τη διαδικασία τέθηκαν τρία ζητήματα σχετικά με το άρθρο 4 της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 26ης Ιανουαρίου 1965, περί της προσεγγίσεως των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων σχετικά με τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα² (στο εξής: οδηγία), όπως τροποποιήθηκε με την οδηγία 87/21/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 22ας Δεκεμβρίου 1986³. Τα ζητήματα αυτά επιτρέπουν στο Δικαστήριο να επανεξετάσει την ερμηνεία αυτού του άρθρου που είχε αναπτύξει με την απόφαση Generics⁴. Το πρώτο ζήτημα

αφορά τις περιστάσεις υπό τις οποίες η αρμόδια εθνική αρχή, εξετάζοντας αίτηση εγκρίσεως για τη διάθεση στην αγορά ενός φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος σύμφωνα με το άρθρο 4, τρίτο εδάφιο⁵, σημείο 8, στοιχείο α', iii (στο εξής: σημείο 8, στοιχείο α', iii), μπορεί να χρησιμοποιήσει τα στοιχεία που είχε προσκομίσει άλλος αιτών για άλλο προϊόν το οποίο εγκρίθηκε κατά την προηγούμενη περίοδο των έξι ή δέκα ετών που προβλέπει η διάταξη αυτή. Το δεύτερο ζήτημα αφορά το αν, για την έγκριση ενός νέου προϊόντος βάσει της επιφυλάξεως που περιλαμβάνεται στο τελευταίο εδάφιο του σημείου 8, στοιχείο α' («η επιφυλάξη») σε συνδυασμό με το σημείο 8, στοιχείο α', i, του άρθρου 4, τρίτο εδάφιο (στο εξής: σημείο 8, στοιχείο α', i), ή το σημείο 8, στοιχείο α', iii, είναι αναγκαίο να αποδειχθεί το ουσιαστικά παρεμφερές του νέου προϊόντος σε σχέση με το προϊόν αναφοράς που εγκρίθηκε σύμφωνα με τις τελευταίες αυτές διατάξεις. Το τρίτο ζήτημα αφορά τις περιστάσεις υπό τις οποίες ένα προϊόν μπορεί να θεωρηθεί ως «ουσιαστικά παρεμφερές» με άλλο προϊόν για τους σκοπούς εφαρμογής του σημείου 8, στοιχείο α', i και iii.

1 — Γλώσσα του πρωτοτύπου: η αγγλική.

2 — ΕΕ ειδ. έκδ. 13/001, σ. 25.

3 — ΕΕ 1987, L 15, σ. 36.

4 — Απόφαση της 3ης Δεκεμβρίου 1998, C-368/96 (Συλλογή 1998, σ. I-796).

5 — Το εν λόγω εδάφιο ήταν αρχικά το δεύτερο του άρθρου 4, αλλά κατέστη το τρίτο κατόπιν της τροποποιήσεως που έγινε με το άρθρο 1, σημείο 2, της οδηγίας 93/39/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 14ης Ιουνίου 1993 (ΕΕ L 214, σ. 22).

Το νομικό πλαίσιο

3. Δεδομένης της πρόδηλης αναγκαιότητας ρυθμίσεως της εμπορίας των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων προς το συμφέρον της δημοσίας υγείας και μείωση των εμποδίων στην ελεύθερη κυκλοφορία των προϊόντων αυτών εντός της Κοινότητας που προέκυπταν από τις διαφορές μεταξύ των εθνικών συστημάτων ελέγχου, τα κοινοτικά όργανα εξέδωσαν διάφορες πράξεις εναρμονίσεως των ελέγχων εμπορίας των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων.

4. Η κυριότερη μέθοδος εξακριβώσεως της συμφωνίας ενός φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος προς τις επιταγές που αφορούν την προστασία της δημόσιας υγείας είναι η άδεια κυκλοφορίας· υπάρχουν δύο είδη αδειών: οι κοινοτικές άδειες⁶ και οι εθνικές άδειες.

5. Η παρούσα διαδικασία αφορά αποκλειστικά τους κοινοτικούς κανόνες σχετικά με τις εθνικές άδειες, κανόνες οι οποίοι, κατά τον χρόνο των πραγματικών περιστατικών⁷, περιλαμβάνονταν κατά το ουσιαστικό στο κεφάλαιο II της οδηγίας όπως αυτή ίσχυε μετά την τροποποίηση ειδικότερα με την οδηγία 87/21. Το άρθρο

3 της οδηγίας ορίζει ότι, ελλείψει κοινοτικής άδειας, κανένα φαρμακευτικό προϊόν δεν μπορεί να διατεθεί στην αγορά σε κράτος μέλος αν δεν έχει εκδοθεί η άδεια κυκλοφορίας από τις αρμόδιες αρχές αυτού του κράτους μέλους.

6. Το άρθρο 4 ορίζει λεπτομερώς τη διαδικασία, τα έγγραφα και τις πληροφορίες που χρειάζονται για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας εκ μέρους της αρμόδιας αρχής του κράτους μέλους. Συγκεκριμένα, το άρθρο αυτό καθορίζει διάφορες δυνατές διαδικασίες για τη λήψη εθνικής άδειας κυκλοφορίας. Στο πλαίσιο της πλήρους διαδικασίας, η αίτηση για την άδεια κυκλοφορίας πρέπει, δυνάμει του σημείου 8 της τρίτης παραγράφου του άρθρου αυτού (στο εξής: σημείο 8), να συνοδεύεται από τα αποτελέσματα των:

- φυσικο-χημικών, βιολογικών ή μικροβιολογικών,
- φαρμακολογικών και τοξικολογικών,
- κλινικών δοκιμών.

6 — Οι κοινοτικές άδειες διέπονται από τον κανονισμό (ΕΟΚ) 2309/93 του Συμβουλίου, της 22ας Ιουλίου 1993, για τη θέσπιση κοινοτικών διαδικασιών έγκρισης και εποπτείας των φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση και για τη σύσταση ευρωπαϊκού οργανισμού για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων (ΕΕ L 214, σ. 1).

7 — Το κοινοτικό νομοθετικό πλαίσιο στον τομέα των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων κωδικοποιήθηκε και παγιώθηκε, με ισχύ από 18 Δεκεμβρίου 2001, στην οδηγία 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Νοεμβρίου 2001, περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση (ΕΕ L 311, σ. 67).

7. Το άρθρο 4, τρίτο εδάφιο, σημείο 8, στοιχείο α' (στο εξής: σημείο 8, στοιχείο α') προβλέπει άλλη διαδικασία, συντομευμένη, στο πλαίσιο της οποίας, υπό ορισμένες περιστάσεις, ο αιτών την άδεια κυκλοφορίας μπορεί να απαλλαγεί από την υποχρέωση να προσκομίσει τα αποτε-

λέσματα των φαρμακολογικών, τοξικολογικών και κλινικών δοκιμών τα οποία κανονικά απαιτούνται κατά το σημείο 8 και μπορεί να επικαλεστεί αντ' αυτών τα στοιχεία που υποβλήθηκαν προς στήριξη άλλου προϊόντος «αναφοράς» το οποίο έχει ήδη εγκριθεί. Τούτο δεν έχει επίπτωση στην υποχρέωση προσκομίσεως όλων των πληροφοριών που αφορούν τον φυσικοχημικό χαρακτήρα του προϊόντος. Για να είναι δυνατό να επικαλεστεί τη «συντομευμένη διαδικασία», ο αιτών οφείλει να αποδείξει:

- «i) είτε ότι το φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα είναι ουσιαστικά παρεμφερές με προϊόν που έχει εγκριθεί στη χώρα που αφορά η αίτηση και ότι ο υπεύθυνος για την κυκλοφορία του αρχικού ιδιοσκεύασματος συναινεί ώστε να γίνει προσφυγή, στο πλαίσιο της εξέτασης της παρούσας αιτήσεως, στη φαρμακολογική, τοξικολογική ή κλινική τεκμηρίωση που περιλαμβάνεται στο φάκελο του αρχικού ιδιοσκεύασματος·

[...]

- iii) είτε ότι το φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα είναι ουσιαστικά παρεμφερές με προϊόν το οποίο έχει εγκριθεί, σύμφωνα με τις ισχύουσες κοινοτικές διατάξεις, από έξι τουλάχιστον έτη στην Κοινότητα και κυκλοφορεί στο κράτος μέλος που αφορά η αίτηση. [...] ένα κράτος μέλος μπορεί να επεκτείνει την περίοδο αυτή σε δέκα

έτη με μία μόνη απόφαση που θα καλύπτει όλα τα προϊόντα που κυκλοφορούν στο έδαφός του, αν κρίνει ότι το απαιτούν οι ανάγκες της δημόσιας υγείας. [...]»

8. Το τελευταίο εδάφιο του σημείου 8, στοιχείο α', περιλαμβάνει την εξής επιφύλαξη όσον αφορά τη συντομευμένη διαδικασία που καθιερώνει η διάταξη αυτή:

«Ωστόσο, στις περιπτώσεις που το φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα προορίζεται για διαφορετική θεραπευτική χρήση, ή πρέπει να λαμβάνεται από τον ασθενή με διαφορετικό τρόπο ή με διαφορετική δοσολογία, σε σχέση με τα άλλα φάρμακα που κυκλοφορούν, πρέπει να προσκομίζονται τα αποτελέσματα των κατάλληλων φαρμακολογικών, τοξικολογικών ή/και κλινικών δοκιμών.»

9. Επομένως, η επιφύλαξη έχει ως αποτέλεσμα να δημιουργεί μια πρόσθετη διαδικασία για τη λήψη άδειας κυκλοφορίας, η οποία συχνά αποκαλείται και στο εξής αναφέρεται ως «υβριδική συντομευμένη διαδικασία».

10. Στο πλαίσιο της διαδικασίας αυτής, ο αιτών υποχρεούται αποκλειστικά να προσκομίσει τα αποτελέσματα των φαρμακολογικών, τοξικολογικών και κλινικών δοκιμών οι οποίες θεωρούνται πρόσφορες ενόψει της διαφοράς ως προς τη θεραπευτική χρήση, τον τρόπο λήψεως ή τη δοσολογία σε σχέση με τα άλλα φάρμακα

τα οποία διατίθενται στο εμπόριο. Κατά τα λοιπά, ο αιτών στηρίζεται στα στοιχεία που αφορούν το προϊόν αναφοράς το οποίο οφείλει να αναφέρει βάσει του σημείου 8, στοιχείο α', i ή iii.

Ευρωπαϊκή Κοινότητα», και ιδίως στον τόμο 2 (που είναι γνωστός ως «Οδηγίες στους υποβάλλοντες αίτηση») και στον τόμο 3 (που είναι γνωστός ως «Κοινοτικές επεξηγηματικές σημειώσεις»).

11. Επομένως, η υβριδική συντομευμένη διαδικασία είναι μια ενδιάμεση διαδικασία μεταξύ της συντομευμένης και της κανονικής διαδικασίας όσον αφορά το βάρος αποδείξεως που φέρει ο αιτών. Τα νέα στοιχεία τα οποία ο αιτών οφείλει να προσκομίσει στο πλαίσιο της υβριδικής συντομευμένης διαδικασίας καλούνται πρόσθετα στοιχεία.

13. Η έκδοση του 1993 των «Οδηγιών στους υποβάλλοντες αίτηση» (τόμος 2Α, παράγραφος 3.3) επεξηγούσε την υβριδική συντομευμένη διαδικασία ως εξής:

12. Κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τη φύση των απαιτούμενων δοκιμών προκειμένου να πληρούνται οι απαιτήσεις των διαφόρων διαδικασιών που προβλέπει το άρθρο 4 της οδηγίας περιλαμβάνονται στο παράρτημα της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 20ής Μαΐου 1975, περί της προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών που αφορούν τις αναλυτικές, τοξικοφαρμακολογικές και κλινικές προδιαγραφές και πρωτόκολλα στον τομέα των δοκιμών των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων⁸ όπως τροποποιήθηκε από την οδηγία 21/507 του Συμβουλίου, της 19ης Ιουλίου 1991⁹. Το παράρτημα της οδηγίας 75/318 επιβάλλει όπως οι πληροφορίες και τα έγγραφα που πρέπει να επισυνάπτονται στην αίτηση για τη χορήγηση αδείας υποβάλλονται λαμβανομένων υπόψη των κατευθυντηρίων γραμμών που δημοσίευσε η Επιτροπή στους «Κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην

«After 6 or 10 years' knowledge and experience with a medicinal product, it would be inappropriate for ethical and scientific reasons to require a second applicant to repeat all tests, studies and trials, which are already known to the authorities. For a medicinal product which does not fall within the strict requirements of essential similarity, and therefore does not benefit from the exception from providing results of pharmacological and toxicological trials, [the provision] requires results of appropriate pharmacological and toxicological tests and/or appropriate clinical trials.» («Μετά από 6 ή 10 χρόνια γνώσης και πείρας σχετικά με φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα, θα ήταν απρόσφορο για ειδικούς και επιστημονικούς λόγους να απαιτείται από δεύτερο αιτούντα να επαναλάβει όλα τα πειράματα, όλες τις μελέτες και δοκιμές, που είναι ήδη γνωστές στις αρχές. Για φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα το οποίο δεν εμπίπτει στις αυστηρές απαιτήσεις του ουσιαστικά παρεμφερούς και, επομένως, δεν μπορεί να απαλλαγεί από την υποβολή αποτελεσμάτων των δοκιμών φαρμακολογικής, τοξικολογικής και κλινικής φύσεως, [η επιφύλαξη] απαιτεί αποτελέσματα κατάλληλων φαρμακολογικών και τοξικολογικών δοκιμών, και/ή κατάλληλων κλινικών δοκιμών».)

8 — ΕΕ ειδ. έκδ. 13/003, σ. 54.

9 — ΕΕ 1991, L 270, σ. 32.

Ωστόσο, το απόσπασμα αυτό παραλήφθηκε στις μεταγενέστερες εκδόσεις των «Οδηγιών στους υποβάλλοντες αίτηση».

14. Οι σκοποί του άρθρου 4 προκύπτουν σαφώς από τα προοίμια [αυτής της οδηγίας] και της οδηγίας 87/21, που καθιέρωσε τις συντομευμένες διαδικασίες στην παρούσα μορφή τους. Από την πρώτη αιτιολογική σκέψη του προοιμίου της οδηγίας προκύπτει σαφώς ότι πρωταρχικός σκοπός όλων των κανόνων που διέπουν την άδεια κυκλοφορίας των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων είναι η προστασία της δημόσιας υγείας. Από τη δεύτερη και τέταρτη αιτιολογική σκέψη του προοιμίου της οδηγίας 87/21 προκύπτει ότι το σημείο 8, στοιχείο α', iii, αποβλέπει επίσης στο να μη θέσει σε μειονεκτική θέση τις καινοτόμες εταιρίες και στο να αποφευχθεί η επανάληψη μη αναγκαίων ιατρικών δοκιμών στον άνθρωπο και στα ζώα.

15. Το άρθρο 5 της οδηγίας ορίζει ότι η άδεια κυκλοφορίας δεν θα χορηγείται εφόσον, «μετά από επαλήθευση των πληροφοροφωριακών εκθέσεων και των εγγράφων που απαριθμούνται στο άρθρο 4, συναχθεί ότι το φάρμακο, υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως, είναι επιβλαβές ή ότι η θεραπευτική ενέργεια του φαρμάκου είναι ανύπαρκτη ή δεν αιτιολογείται επαρκώς από τον αιτούντα ή ότι το φάρμακο δεν έχει τη δηλωθείσα ποιοτική και ποσοτική σύνθεση». Ομοίως, η άδεια κυκλοφορίας δεν θα χορηγείται, «εφόσον η τεκμηρίωση και οι πληροφοριακές εκθέσεις, που προσκομίζονται προς υποστήριξη της αιτήσεως, δεν ανταποκρίνονται προς τις διατάξεις του άρθρου 4.»

16. Το παράρτημα II του κανονισμού (ΕΚ) 541/95 της Επιτροπής, της 10ης Μαρτίου 1995 σχετικά με την εξέταση των τροποποιήσεων των όρων χορήγησης άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικού προϊόντος εκ μέρους της αρμόδιας αρχής κράτους μέλους¹⁰, ορίζει ότι ορισμένες από τις μεταβολές σε μια άδεια κυκλοφορίας φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος, των οποίων ο κατάλογος περιλαμβάνεται στο παράρτημα αυτό, είναι απαραίτητο να θεωρηθεί ότι μεταβάλλουν ριζικά τους όρους της άδειας αυτής και, κατά συνέπεια, επιβάλλεται η υποβολή αιτήσεως για την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας. Οι μεταβολές που απαριθμούνται στο παράρτημα αυτό όσον αφορά τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα για ανθρώπινη χρήση είναι οι μεταβολές του ή των δραστικών συστατικών ενός ιδιοσκευάσματος, οι μεταβολές των θεραπευτικών ενδείξεων και οι μεταβολές της περιεκτικότητας, της φαρμακευτικής μορφής και του τρόπου χορηγήσεως.

17. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, η Licensing Authority που δημιουργήθηκε με τον νόμο του 1968 περί φαρμάκων (Medicines Act 1968) ορίστηκε ως η αρμόδια αρχή για τους σκοπούς εφαρμογής της οδηγίας. Οι διοικητικές της αρμοδιότητες ασκούνται από ένα εκτελεστικό όργανο του Υπουργείου Υγείας, την Medicines Control Agency (υπηρεσία ελέγχου φαρμάκων, στο εξής: MCA) και η MCA εξετάζει τις αιτήσεις αδειών κυκλοφορίας για λογαριασμό της Licensing Authority. Το σημείο

10 — ΤΕΕ L 55, α. 7.

8 μεταφέρθηκε στο εσωτερικό δίκαιο του Ηνωμένου Βασιλείου με τους Medicines for Human Use (Marketing Authorisations etc.) Regulations 1994. Βάσει του Regulation 4(6), το Ηνωμένο Βασίλειο επέκτεινε σε δέκα έτη την περίοδο που αναφέρει η διάταξη αυτή.

18. Το Δικαστήριο κλήθηκε να αποφανθεί επί της ερμηνείας του σημείου 8, στοιχείο α', iii, στην υπόθεση Generics (UK) κ.λπ.¹¹, που προέκυψε από την εκ μέρους αρκετών φαρμακευτικών εταιριών αμφισβήτηση της πρακτικής ως προς τη λήψη αποφάσεων της MCA στον τομέα της χορηγίσεως αδειών κυκλοφορίας για υφιστάμενα ήδη φάρμακα κοινόχρηστης ονομασίας σύμφωνα με τη διάταξη αυτή. Η MCA χορηγούσε τις άδειες όχι μόνο για τις ενδείξεις, ποσολογίες, περιεκτικότητα ή μορφές περιεκτικότητας που είχαν εγκριθεί για το προϊόν αναφοράς από δέκα έτη τουλάχιστον, αλλά και για τις προσθήκες ή μεταβολές που εγκρίθηκαν πλέον πρόσφατα. Η MCA προέβαλλε άρνηση εγκρίσεως ενός φαρμάκου κοινόχρηστης ονομασίας για τέτοιες προσθήκες ή μεταβολές μόνον αν αυτές θεωρούνταν ότι συνιστούσαν μείζονες θεραπευτικές καινοτομίες, για τις οποίες έπρεπε να υποβληθεί νέα αίτηση για την έκδοση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το παράρτημα II του κανονισμού 541/95.

19. Το High Court υπέβαλε διάφορα ερωτήματα σχετικά με το ζήτημα πότε δύο προϊόντα μπορούν να θεωρηθούν ουσιαστικά παρεμφερή βάσει του σημείου 8, στοιχείο α', και ως προς το περιεχόμενο

της άδειας που η αρμόδια αρχή είχε το δικαίωμα να χορηγήσει κατόπιν αιτήσεως που υποβλήθηκε βάσει του σημείου 8, σημείο α', iii.

20. Ως προς την έννοια του ουσιαστικά παρεμφερούς, το Δικαστήριο έκρινε ότι ένα φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα είναι ουσιαστικά παρεμφερές με άλλο «όταν πληροί τα κριτήρια της ίδιας ποιοτικής και ποσοτικής συνθέσεως όσον αφορά τα δραστικά συστατικά, της ίδιας φαρμακευτικής μορφής και της βιοϊσοδυναμίας, υπό την προϋπόθεση ότι δεν παρουσιάζει, εξεταζόμενο με γνώμονα τις επιστημονικές γνώσεις, σημαντικές διαφορές σε σχέση με το αρχικό ιδιοσκεύασμα, όσον αφορά την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα».

21. Όπως εξέθεσε το Δικαστήριο, δύο προϊόντα θεωρούνται ως βιοϊσοδύναμα όταν πρόκειται για ισοδύναμα ή εναλλακτικά φαρμακευτικά προϊόντα και όταν η βιοδιαθεσιμότητά τους (δηλαδή ο βαθμός και η ταχύτητα απορροφήσεώς τους από τον οργανισμό και η μεταφορά τους στον χώρο δράσεως) μετά τη χορήγηση, στην ίδια μοριακή δόση, είναι τόσο παρεμφερής ώστε η αποτελεσματικότητά τους και η ασφάλειά τους να είναι ουσιαστικά οι ίδιες¹².

22. Όσον αφορά το περιεχόμενο της άδειας κυκλοφορίας που χορηγήθηκε στο πλαίσιο της συντομευμένης διαδικασίας που προβλέπει το σημείο 8, στοιχείο α', iii, το Δικαστήριο έκρινε ότι ένα φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα ήταν ουσιαστικά παρεμφερές με προϊόν το οποίο εγκρίθηκε τουλάχιστον πριν από έξι ή δέκα έτη εντός

11 — Απόφαση παρατεθείσα στην υποσημείωση 4.

12 — Σκέψη 31 της αποφάσεως.

της Κοινότητας και διατίθεται στο εμπόριο εντός του κράτους μέλους το οποίο αφορά η αίτηση μπορεί να εγκριθεί, δυνάμει της διατάξεως αυτής, για όλες τις θεραπευτικές ιδιότητες και όλες τις μορφές περιεκτικότητας, δόσεων και ποσολογίας που έχουν ήδη εγκριθεί για το προϊόν αναφοράς, περιλαμβανομένων και εκείνων που έχουν εγκριθεί πριν από έξι ή δέκα τουλάχιστον χρόνια.

Πραγματικά περιστατικά

23. Στην παρούσα υπόθεση, η Novartis Pharmaceuticals Ltd (στο εξής: Novartis) αμφισβητεί το κύρος των αδειών κυκλοφορίας που χορήγησε η MCA στην SangStat UK Ltd, άλλη φαρμακευτική εταιρεία, και στην Imtix SangStat UK Ltd, τον διανομέα της στο Ηνωμένο Βασίλειο, για δύο φαρμακευτικά προϊόντα, το διάλυμα για λήψη από το στόμα SangCya και το διάλυμα για λήψη από το στόμα Acceptine (πανομοιότυπα για τους σκοπούς της παρούσας αναλύσεως και που καλούνται εφεξής, συλλογικά, SangCya).

24. Το SangCya ανταγωνίζεται στην αγορά δύο από τα προϊόντα της Novartis, το Sandimmun και το Neoral. Και τα τρία προϊόντα είναι ανοσοκατασταλτικά και περιέχουν την ίδια δραστική ουσία, την κυκλοσπορίνη, η οποία χρησιμοποιείται για να προλαμβάνει την απόρριψη οργάνων ή ιστών σε ασθενείς οι οποίοι υπέστησαν μεταμόσχευση και προς αντιμετώπιση διαφόρων ασθενειών αυτοανοσοποίησης.

25. Έκαστο από τα τρία προϊόντα λαμβάνεται από το στόμα, υπό μορφή διαλύματος. Υπάρχουν ωστόσο διαφορές μεταξύ του πρώτου προϊόντος της Novar-

tis, του Sandimmun, του δευτέρου προϊόντος, του Neoral, και των προϊόντων SangCya της SangStat. Όταν αυτά διαλύονται για να ληφθούν από τον ασθενή, αντιδρούν διαφορετικά. Ενώ το Sandimmun σχηματίζει ένα μακρογαλάκτωμα σε υδατώδες περιβάλλον, το Neoral σχηματίζει μικρογαλάκτωμα και το SangCya υποβάλλεται σε διαδικασία νανοκατανομής. Ως εκ τούτου, τα τρία προϊόντα δεν είναι βιοϊσοδύναμα: διαφέρουν από την άποψη της βιοδιαθεσιμότητάς τους, δηλαδή του βαθμού και της ταχύτητας απορροφήσεώς τους από τον οργανισμό και τη μεταφορά τους στον χώρο δράσεως. Αυτό είναι σημαντικό διότι η κυκλοσπορίνη έχει μια στενή θεραπευτική ένδειξη. Αν ο ασθενής λάβει μια πολύ σημαντική ή μια πολύ μικρή δόση κυκλοσπορίνης, δεν θα είναι αποτελεσματική και μπορεί να είναι βλαβερή. Κατά συνέπεια, το πραγματικό ποσοστό της κυκλοσπορίνης στο αίμα ενός ασθενούς πρέπει να ελέγχεται και να προσαρμόζεται η δοσολογία αν τούτο είναι αναγκαίο.

26. Το Sandimmun ήταν το πρώτο προϊόν με βάση την κυκλοσπορίνη που εγκρίθηκε εντός της Ευρωπαϊκής Ενώσεως. Είχε εγκριθεί στο Ηνωμένο Βασίλειο το 1983 κατόπιν υποβολής εκ μέρους της Sandoz Pharmaceuticals (UK) Ltd., που τώρα αποκαλείται Novartis, του πλήρους πληροφοριακού φακέλου που απαιτείται στο πλαίσιο μιας κανονικής διαδικασίας.

27. Η πρώτη άδεια κυκλοφορίας για το Neoral εντός της Ευρωπαϊκής Ενώσεως χορηγήθηκε στη Γερμανία το 1994. Στο Ηνωμένο Βασίλειο η άδεια κυκλοφορίας χορηγήθηκε το 1995, κατόπιν της προφανώς υβριδικής συντομευμένης διαδικασίας, η οποία κινήθηκε σύμφωνα με τις συνδυασμένες διατάξεις του σημείου 8,

στοιχείο α', i και της επιφυλάξεως, αφού χρησιμοποιήθηκε το Sandimmun ως προϊόν αναφοράς. Επομένως, η αίτηση στηρίχθηκε εν μέρει στα στοιχεία που κοινοποιήθηκαν στο πλαίσιο της αιτήσεως που αφορούσε το Sandimmun, δεδομένου ότι είχε δοθεί η συναίνεση (εκ μέρους της Novartis ως της εταιρίας που ανέπτυξε το Sandimmun στον ίδιο τον εαυτό της ως της εταιρίας που ανέπτυξε το Neoral) και εν μέρει σε πρόσθετα στοιχεία τα οποία είχαν ετοιμαστεί ειδικά για το Neoral. Κατά τη διαδικασία εξετάσεως της αιτήσεως και κατόπιν συναντήσεων μεταξύ Novartis και MCA κατά τις οποίες η MCA ανέφερε ότι η έγκριση δεν θα χορηγηθεί αν τα στοιχεία ως προς τις μακροχρόνιες κλινικές δοκιμές δεν προσκομίζονταν, η Novartis παρέτεινε τις κλινικές της δοκιμές ώστε να καταστεί δυνατή η προσκόμιση ουσιαστικότερων πρόσθετων στοιχείων. Το Neoral εγκρίθηκε για όλες τις ενδείξεις του Sandimmun και, το 1997, εγκρίθηκε μια σειρά πρόσθετων ενδείξεων. Το Sandimmun εξακολουθεί να κυκλοφορεί στην αγορά του Ηνωμένου Βασιλείου, αντιπροσωπεύει όμως μικρό ποσοστό του συνόλου της αγοράς της κυκλοσπορίνης, σε σύγκριση με το Neoral.

28. Οι άδειες κυκλοφορίας του SangCya, στις οποίες αναφέρεται η παρούσα διαδικασία, χορηγήθηκαν επίσης στο πλαίσιο της υβριδικής συντομευμένης διαδικασίας, σύμφωνα με τις συνδυασμένες διατάξεις του σημείου 8, στοιχείο α', iii, και της επιφυλάξεως. Το προϊόν αναφοράς που ανέφερε η SangStat στην αίτησή της ήταν το Sandimmun, το οποίο είχε εγκριθεί πριν δέκα και πλέον έτη.

29. Η MCA χορήγησε άδειες κυκλοφορίας για το SangCya τον Ιανουάριο του 1999. Στήριξε τις αποφάσεις της στο ουσιαστικά παρεμφερές του SangCya προς το Sandimmun. Πάντως, στηρίχθηκε όχι μόνο στα στοιχεία που υπέβαλε η Novartis για το Sandimmun, αλλά και στα στοιχεία τα οποία η Novartis είχε υποβάλει πέντε έτη προηγουμένως για το Neoral. Δεν απαίτησε από την SangStat να υποβάλει άλλα πρόσθετα στοιχεία για το SangCya, ισοδύναμα προς τα στοιχεία τα οποία η Novartis υποχρεώθηκε να υποβάλει για το Neoral.

Η εθνική διαδικασία και τα υποβληθέντα ερωτήματα

30. Η Novartis κίνησε ενώπιον των δικαστηρίων του Ηνωμένου Βασιλείου διαδικασία δικαστικού ελέγχου ζητώντας την ακύρωση των αποφάσεων της MCA να εγκρίνει το SangCya για τον λόγο ότι οι αποφάσεις αυτές παρέρβαιναν το κοινοτικό δίκαιο για έναν ή περισσότερους από τους εξής τρεις λόγους. Πρώτον, υποστηρίζει ότι η MCA δεν είχε το δικαίωμα βάσει του σημείου 8, στοιχείο α', iii, να λάβει υπόψη τα στοιχεία που υποβλήθηκαν για το Neoral πριν τη δέκατη επέτειο της πρώτης άδειας για το Neoral εντός της Ευρωπαϊκής Ενώσεως (το ζήτημα της παραπομπής). Δεύτερον, υποστηρίζει ότι η MCA δεν μπορούσε, κατά νόμο, να διαπιστώσει ότι το SangCya ήταν ουσιαστικά παρεμφερές προς το Sandimmun, απαλλάσσοντας έτσι την SangStat από την υποχρέωση να αποδείξει ότι το προϊόν της ήταν ασφαλές παρά την έλλειψη βιοϊσοδυναμίας με το Sandimmun (το ζήτημα του ουσιαστικά παρεμφερούς). Τρίτον, υπο-

στηρίζει ότι, ακόμη και αν άλλως θεωρηθούν νόμιμες, οι προσβαλλόμενες αποφάσεις πρέπει να ακυρωθούν διότι παραβιάζουν τη γενική αρχή του κοινοτικού δικαίου περί απαγορεύσεως των διακρίσεων, που επιβάλλει παρόμοιες καταστάσεις (στην περίπτωση αυτή, η αξιολόγηση του Neoral και του SangCya) να μην αντιμετωπίζονται διαφορετικά όσον αφορά τα απαιτούμενα στοιχεία για την άδεια, εκτός αν μια τέτοια διαφοροποίηση δικαιολογείται αντικειμενικά (το ζήτημα της απαγορεύσεως των διακρίσεων).

31. Πρωτοδίκως, η αίτηση της Novartis για δικαστικό έλεγχο απορρίφθηκε. Ωστόσο, στην κατ' έφεση διαδικασία, το Court of Appeal αποφάσισε να αναστείλει τη διαδικασία και να υποβάλει ορισμένα ερωτήματα στο Δικαστήριο. Τα δύο πρώτα ερωτήματα, τα οποία αφορούν το ζήτημα της παραπομπής, έχουν ως εξής:

- «1) Κατά την εξέταση αιτήσεως αδείας κυκλοφορίας για ένα νέο προϊόν (Γ) βάσει του άρθρου 4, σημείο 8, στοιχείο α', iii, της οδηγίας 65/65, που παραπέμπει σε προϊόν (Α) για το οποίο έχει δοθεί άδεια κυκλοφορίας πριν από περισσότερα από 6/10 έτη, δικαιούται η αρμόδια εθνική αρχή να παραπέμπει πάντοτε, χωρίς τη συναίνεση του αιτούντος, σε στοιχεία υποβληθέντα προς υποστήριξη αιτήσεως για προϊόν (Β) για το οποίο είχε δοθεί άδεια τα τελευταία 6/10 έτη;
- 2) Αν ναι, μπορεί μια τέτοια παραπομπή να γίνει υπό περιστάσεις κατά τις οποίες:

- α) η άδεια κυκλοφορίας για το προϊόν Β δόθηκε βάσει της υβριδικής συντομευμένης διαδικασίας του άρθρου 4, σημείο 8, στοιχείο α', με παραπομπή στο προϊόν Α, και
- β) τα στοιχεία στα οποία γίνεται παραπομπή συνίστανται σε κλινικές δοκιμές για τις οποίες η αρμόδια εθνική αρχή ανέφερε ότι θα ήταν αναγκαίες αν η άδεια κυκλοφορίας έπρεπε να χορηγηθεί, και τα οποία στοιχεία υποβλήθηκαν προκειμένου να αποδειχθεί ότι το προϊόν Β, μολονότι διαθέτει υπερβιοδιαθεσιμότητα σε σχέση με το προϊόν Α όταν χορηγείται στην ίδια δοσολογία, είναι ασφαλές;»

32. Όσον αφορά το πρώτο από τα δύο αυτά ερωτήματα, το Court of Appeal, με τη διάταξη περί παραπομπής, παρατηρεί ότι, βάσει του άρθρου 5 της οδηγίας, η αρμόδια αρχή οφείλει, όταν αποφαινεται επί αιτήσεως, να εξετάζει τόσο το ζήτημα αν το φάρμακο είναι ασφαλές και αποτελεσματικό όσο και το ζήτημα αν ο αιτών υπέβαλε όλες τις πληροφορίες και έγγραφα που επιβάλλει το άρθρο 4 της οδηγίας. Κατά την άποψη του Court of Appeal, η αρμόδια αρχή θα πρέπει να μπορεί, όταν εξετάζει το πρώτο ζήτημα, να λαμβάνει υπόψη όλα τα στοιχεία που έχει στη διάθεσή της ανεξαρτήτως πηγής. Το Court of Appeal ζητεί κατά συνέπεια, αν η άποψη του Δικαστηρίου είναι παρόμοια, η απάντηση στο πρώτο υποβληθέν ερώτημα να αναφέρει ότι οι ενδεχόμενοι περιορισμοί ως προς τα στοιχεία στα οποία μπορεί να παραπέμπει η αρχή αφορούν μόνον το τελευταίο τμήμα του άρθρου 5.

33. Το τρίτο ερώτημα αφορά την ορθή ερμηνεία της επιφυλάξεως και έχει ως εξής:

«3) α) Μήπως το τελευταίο εδάφιο του άρθρου 4, σημείο 8, στοιχείο α', της οδηγίας 65/65 (“η επιφύλαξη”) έχει εφαρμογή μόνο σε αιτήσεις υποβαλλόμενες βάσει του άρθρου 4, σημείο 8, στοιχείο α', iii, ή και σε αιτήσεις υποβαλλόμενες βάσει του άρθρου 4, σημείο 8, στοιχείο α', i;

β) Αποτελεί προϋπόθεση για την επίκληση της επιφυλάξεως το ουσιαστικά παρεμφερές του προϊόντος;»

34. Με το τέταρτο και το πέμπτο ερώτημα ζητείται η αποσαφήνιση της έννοιας του ουσιαστικά παρεμφερούς:

«4) Μπορούν τα προϊόντα να είναι πάντοτε ουσιαστικά παρεμφερά, για τους σκοπούς εφαρμογής του άρθρου 4, σημείο 8, στοιχείο α', i και iii, της οδηγίας 65/65, όταν αυτά δεν είναι βιοϊσοδύναμα, και αν ναι, υπό ποιες περιστάσεις;

5) Ποια είναι η έννοια του όρου “φαρμακευτική μορφή”, όπως τη χρησιμοποίησε το Δικαστήριο στην απόφασή του στην υπόθεση C-368/96, Generics; Ειδικότερα, έχουν την ίδια φαρμα-

κευτική μορφή δύο προϊόντα όταν αυτά χορηγούνται στον ασθενή υπό μορφή διαλύματος που διαλύεται σε μακρογαλάκτωμα, μικρογαλάκτωμα και νανοκατανομή, αντιστοίχως;»

35. Το έκτο και τελευταίο ερώτημα αναφέρεται στο ζήτημα της απαγορεύσεως των διακρίσεων και αποβλέπει στο να διασαφηνιστεί το ζήτημα αν συμβιβάζεται προς τη γενική αρχή της απαγορεύσεως των διακρίσεων το ότι η αρμόδια εθνική αρχή, όταν εξετάζει αιτήσεις για άδειες κυκλοφορίας βάσει της υβριδικής συντομευμένης διαδικασίας του σημείου 8, στοιχείο α', με παραπομπή στο προϊόν Α για δύο προϊόντα, κανένα από τα οποία δεν είναι βιοϊσοδύναμο με το προϊόν Α:

«i) αναφέρει ότι για να χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας για το προϊόν Β είναι αναγκαίο να υποβληθούν πλήρη κλινικά στοιχεία όπως αυτά που απαιτούνται σύμφωνα με το μέρος 4, ΣΤ, του παραρτήματος της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ, αλλά

ii) αφού εξέτασε τα στοιχεία που υποβλήθηκαν προς υποστήριξη της αιτήσεως για το προϊόν Β, χορηγεί άδεια κυκλοφορίας για το προϊόν Γ αν η αίτηση αυτή στηρίζεται σε στοιχεία δοκιμών τα οποία δεν πληρούν τις απαιτήσεις του μέρους 4, ΣΤ, του παραρτήματος της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ;»

36. Γραπτές παρατηρήσεις κατέθεσαν στο Δικαστήριο η Novartis, η Sangstat, η Κυβέρνηση του Ηνωμένου Βασιλείου, η Γαλλική, η Δανική, η Πορτογαλική Κυβέρνηση και η Επιτροπή. Η Novartis, η Sangstat, η Κυβέρνηση του Ηνωμένου Βασιλείου, η Δανική και η Ολλανδική Κυβέρνηση, καθώς και η Επιτροπή, ανέπτυξαν προφορικά τις παρατηρήσεις τους κατά την επ' ακροατηρίου συζήτηση.

Ανάλυση

Πρώτο και δεύτερο ερώτημα — Το ζήτημα της παραπομπής

37. Τα δύο πρώτα ερωτήματα θέτουν το ζήτημα αν, και υπό ποιες προϋποθέσεις, μια αρμόδια αρχή, όταν εξετάζει αίτηση υποβληθείσα βάσει του σημείου 8, στοιχείο α', σχετικά με νέο προϊόν (το προϊόν Γ) που παραπέμπει σε προϊόν (το προϊόν Α) το οποίο έχει εγκριθεί για περίοδο τουλάχιστον ίση με την περίοδο των έξι ή των δέκα ετών που προβλέπει το σημείο 8, στοιχείο α', iii, μπορεί να λάβει υπόψη, χωρίς τη συναίνεση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας, τα στοιχεία τα οποία είχαν υποβληθεί προς στήριξη άλλου προϊόντος (το προϊόν Β) το οποίο έχει εγκριθεί πριν έξι ή δέκα τουλάχιστον έτη.

38. Οι διάδικοι συμφωνούν στο ότι η αρμόδια αρχή μπορεί να λάβει υπόψη όλα τα στοιχεία τα οποία έχει στη διάθεσή της, ανεξάρτητα από την πηγή τους, όταν αξιολογεί την ασφάλεια και την αποτελε-

σματικότητα ενός ιδιοσκευάσματος. Επομένως, οι διάφορες ερμηνείες που προτείνονται με τις παρατηρήσεις είναι σύμφωνες με τον κύριο στόχο της οδηγίας, που συνίσταται στη διαφύλαξη της δημοσίας υγείας.

39. Το ζήτημα για το οποίο διαφωνούν οι διάδικοι είναι κατά πόσον, όπως αναφέρει το Court of Appeal με τη διάταξη περί παραπομπής, η αρμόδια αρχή μπορεί επίσης να εκτιμήσει το ζήτημα αν ο αιτών προσκόμισε επαρκή αποδεικτικά στοιχεία για να αποδείξει ότι το προϊόν είναι ασφαλές και αποτελεσματικό υπό το φως των απαιτήσεων του άρθρου 4 και, σε περίπτωση καταφατικής απαντήσεως, αν η αρμόδια αρχή μπορεί στο στάδιο αυτό να λάβει υπόψη τα στοιχεία που υποβλήθηκαν προς στήριξη του προϊόντος Β. Τρεις προσεγγίσεις είναι δυνατές.

40. Κατά την πρώτη προσέγγιση, που προβάλλει η Κυβέρνηση του Ηνωμένου Βασιλείου, η αρμόδια αρχή δεν υποχρεούται να εξακριβώνει τον πρόσφορο χαρακτήρα των αποδείξεων που υποβλήθηκαν προς στήριξη αιτήσεως όταν αποφαινεται επί αιτήσεως για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Τούτο εξηγείται, κατά το Ηνωμένο Βασίλειο, από το ότι δεν είναι ρεαλιστικό να αναμένεται από τους πραγματογνώμονες-αξιολογητές που απασχολεί η αρμόδια αρχή, αφού χρησιμοποιήσαν όλα τα διαθέσιμα στοιχεία για να εξακριβώσουν ότι ένα προϊόν είναι ασφαλές και αποτελεσματικό, να λησμονήσουν όλα αυτά τα στοιχεία για να προσδιορίσουν αν ο ίδιος ο αιτών απέδειξε επαρκώς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά.

41. Κατά την άποψη του Ηνωμένου Βασιλείου, η αρμόδια αρχή μπορεί επομένως να στηρίζεται σε στοιχεία υποβληθέντα προς υποστήριξη του προϊόντος Β για να χορηγήσει άδεια για προϊόν Γ, συμπέρασμα το οποίο είναι σύμφωνο προς τον κύριο στόχο της οδηγίας, δηλαδή τη διαφύλαξη της δημόσιας υγείας, καθώς και τον στόχο που συνίσταται στη μείωση των μη αναγκαίων δοκιμών στον άνθρωπο και σε ζώα. Κατά συνέπεια, προτείνει να δοθεί καταφατική απάντηση τόσο στο πρώτο όσο και στο δεύτερο ερώτημα.

42. Σύμφωνα με τη δεύτερη προσέγγιση, που προβάλλει η Novartis, η αρμόδια αρχή πρέπει να εξακριβώνει τον πρόσφορο χαρακτήρα των αποδεικτικών στοιχείων που υπέβαλε ο αιτών και δεν μπορεί συναφώς να γίνεται παραπομπή σε στοιχεία υποβληθέντα προς υποστήριξη του προϊόντος Β ή, επικουρικά, η αρμόδια αρχή δεν μπορεί να πράξει τούτο παρά μόνον αν τα προϊόντα Α και Β είναι ουσιαστικά παρεμφερή.

43. Ο κύριος ισχυρισμός της Novartis είναι ότι μια τέτοια παραπομπή ουδέποτε επιτρέπεται, δεδομένου ότι είναι αντίθετη προς το γράμμα του σημείου 8, στοιχείο α', iii, κατά το οποίο μόνον τα στοιχεία που αφορούν ένα προϊόν αναφοράς το οποίο κυκλοφορεί από τουλάχιστον έξι ή δέκα έτη μπορούν να χρησιμοποιηθούν και, εξάλλου, θα διακυβευόταν η ισορροπία των βασικών στόχων της οδηγίας και ειδικότερα ο σκοπός που συνίσταται στο να μη τίθενται σε μειονεκτική θέση οι καινοτόμες εταιρίες. Κατά συνέπεια, η Novartis υποστηρίζει ότι πρέπει στο πρώτο ερώτημα να δοθεί αρνητική απάντηση, οπότε δεν τίθεται το δεύτερο ερώτημα.

44. Επικουρικά, η Novartis προβάλλει ότι η παραπομπή επιτρέπεται μόνον αν τα προϊόντα Α και Β συγκεντρώνουν πλήρως τα κριτήρια του ουσιαστικά παρεμφερούς μεταξύ τους. Η Novartis στηρίζει τον επικουρικό ισχυρισμό της στη σκέψη 55 της αποφάσεως Generics (UK) κ.λπ., όπου το Δικαστήριο έκρινε ότι η άδεια κυκλοφορίας ενός προϊόντος κοινόχρηστης ονομασίας μπορούσε να περιλαμβάνει τις πραγματοποιηθείσες προσθήκες ή μεταβολές στην άδεια κυκλοφορίας του προϊόντος αναφοράς ως προς τις δοσολογίες, δόσεις και ποσολογίες για τις οποίες έχει δοθεί άδεια κατά την περίοδο των έξι ή δέκα ετών «δεδομένου ότι οι έννοιες της περιεκτικότητας, δόσεως και ποσολογίας χρησιμοποιούνται από το αιτούν δικαστήριο κατά τρόπο ώστε να μην αποκλείεται να είναι τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα ουσιαστικά παρεμφερή».

45. Ο επικουρικός ισχυρισμός της Novartis συνεπάγεται καταφατική απάντηση στο πρώτο ερώτημα, αλλά αρνητική απάντηση στο δεύτερο, δεδομένου ότι η διαφορά βιοδιαθεσιμότητας μεταξύ των προϊόντων Α και Β οδηγεί κατ' ανάγκη, υπό το φως της λύσεως που η Novartis προτείνει στο τέταρτο ερώτημα, στη διαπίστωση ότι τα δύο αυτά προϊόντα δεν είναι ουσιαστικά παρεμφερή.

46. Η τρίτη προσέγγιση, όπως και η δεύτερη, συνεπάγεται για την αρμόδια αρχή την υποχρέωση να εξακριβώνει τον πρόσφορο χαρακτήρα των πληροφοριών και εγγράφων που υποβάλλονται προς υποστήριξη της αιτήσεως. Πάντως, κατ' αντίθεση προς τη δεύτερη προσέγγιση, επιτρέπει στην αρμόδια αρχή, όταν προβαίνει στην εξακρίβωση αυτή, να λάβει υπόψη τα στοιχεία που αφορούν το

προϊόν Β έστω και αν το προϊόν αυτό δεν ανταποκρίνεται πλήρως στα κριτήρια του ουσιαστικά παρεμφερούς σε σχέση με το προϊόν Α, υπό την προϋπόθεση ότι η έλλειψη του παρεμφερούς αφορά τη φαρμακευτική μορφή, τη θεραπευτική ένδειξη ή τη δοσολογία, με άλλα λόγια τις διαφορές που επιτρέπουν την επιφύλαξη όταν τα πρόσφορα πρόσθετα στοιχεία έχουν υποβληθεί. Υπό τις περιστάσεις αυτές, υποστηρίζεται ότι τα προϊόντα Α και Β πρέπει ωστόσο να θεωρούνται ότι αποτελούν ουσιαστικά το ίδιο προϊόν αναφοράς ως προς την αίτηση που υποβλήθηκε στο πλαίσιο των συντομευμένων διαδικασιών.

47. Η τρίτη προσέγγιση προβάλλεται από τη SangStat, τη Δανική, τη Γαλλική και την Ολλανδική Κυβέρνηση, καθώς και την Επιτροπή. Πάντως, οι διάδικοι αυτοί αποκλίνουν εν μέρει στη διατύπωση της ερμηνείας τους.

48. Η Δανική Κυβέρνηση υποστηρίζει ότι πρέπει η απόφαση Generics (UK) κ.λπ. να επεκταθεί όχι μόνο σε όλες τις προσθήκες ή όλες τις μεταβολές που έγιναν ως προς τις θεραπευτικές ενδείξεις, την περιεκτικότητα, τη δόση και την ποσολογία που έχουν εγκριθεί για ένα είδος ουσιαστικά παρεμφερές του προϊόντος Α, αλλά και για τις προσθήκες και μεταβολές που έγιναν στο προϊόν Α οι οποίες καταλήγουν σε μια παραλλαγή, το προϊόν Β, η οποία δεν είναι ουσιαστικά παρεμφερές με το αρχικό προϊόν.

49. Η Γαλλική Κυβέρνηση, η SangStat και η Επιτροπή προτιμούν μια διατύπωση κατά την οποία η παρατομική επιτρέπεται αν το προϊόν Β αποτελεί «επέκταση της γκάμας» του προϊόντος Α. Παραθέτουν συναφώς την πλέον πρόσφατη έκδοση των «Οδηγιών προς τους υποβάλλοντες αίτηση»¹³ (τόμος 2Α, κεφάλαιο 1, παράγραφος 4.2.2), κατά την οποία «the requirement for authorisation for at least 6/10 years in the Community does not apply to line extensions used as reference products beyond the 6/10 years data exclusivity period of the original medicinal product» (η απαίτηση άδειας κυκλοφορίας από 6/10 τουλάχιστον έτη εντός της Κοινότητας δεν έχει εφαρμογή στις παρατάσεις της γκάμας [προϊόντων] που χρησιμοποιήθηκαν ως προϊόντα αναφοράς πέραν της περιόδου αποκλειστικότητας των στοιχείων των 6/10 ετών του αρχικού προϊόντος).

50. Η επέκταση της γκάμας ορίζεται στις «Οδηγίες στους υποβάλλοντες αιτήσεις» (τόμος 2Α, κεφάλαιο 1, παράγραφος 5.2) ως κάθε μεταβολή του αρχικού προϊόντος που εμπίπτει στο πεδίο εφαρμογής του παραρτήματος II των κανονισμών 541/95¹⁴ και (ΕΚ) 542/95¹⁵ με εξαίρεση τις περιπτώσεις στις οποίες η μεταβολή συνεπάγεται τη χρήση νέου δραστικού συστατικού.

13 — Κατά τον χρόνο συντάξεως των παρατηρήσεων, η πλέον πρόσφατη έκδοση ήταν εκείνη του Μαΐου 2001. Η μεταγενέστερη έκδοση πραγματοποιήθηκε τον Νοέμβριο του 2002, το κείμενο όμως δεν περιλαμβάνει καμία τροποποίηση που να ασκεί επιρροή στην παρούσα υπόθεση.

14 — Παρατέθηκε στην υποσημείωση 10.

15 — Κανονισμός της Επιτροπής, της 10ης Μαΐου 1995, σχετικά με την εξέταση των τροποποιήσεων των όρων για τις άδειες κυκλοφορίας που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής του κανονισμού (ΕΟΚ) 2309/93 του Συμβουλίου (ΕΕ L 55, σ. 15).

51. Η διαφορά μεταξύ των δύο διατυπώσεων της τρίτης ερμηνείας είναι περισσότερο φαινομενική παρά πραγματική. Τα είδη των μεταβολών που απαριθμούνται στο παράρτημα II των κανονισμών 541/95 και 542/95 και δεν συνεπάγονται τη χρήση νέου δραστικού συστατικού είναι οι μεταβολές της θεραπευτικής ενδείξεως, οι μεταβολές δοσολογίας, η φαρμακευτική μορφή και ο τρόπος χορηγήσεως. Η διατύπωση με τους όρους «επέκταση της γκάμας [των προϊόντων]» επιτρέπει κατά συνέπεια την παραπομπή υπό τις ίδιες περιστάσεις με εκείνες στις οποίες αναφέρεται η Δανική Κυβέρνηση.

52. Ομοίως, οι δύο διατυπώσεις προϋποθέτουν, κατά την άποψή μου, ότι γίνεται δεκτό ότι τα προϊόντα Α και Β δεν πρέπει κατ' ανάγκη να είναι ουσιαστικά παρεμφερή προκειμένου η αναφορά στα στοιχεία του προϊόντος Β να είναι δυνατή. Τούτο συμβαίνει διότι, με εξαίρεση τις μεταβολές που αφορούν τη θεραπευτική ένδειξη, τα είδη των μεταβολών που διαφοροποιούν το προϊόν Β από το προϊόν Α χωρίς να αποκλείεται η αναφορά στα στοιχεία του προϊόντος Β εκφεύγουν από το πλαίσιο της έννοιας του ουσιαστικά παρεμφερούς όπως ορίστηκε με την απόφαση Generics (UK) κ.λπ., δεδομένου ότι οι μεταβολές στη δοσολογία θα μεταφραστούν με μεταβολές ως προς την ποσοτική σύνθεση του ιδιοσκευάσματος, οι μεταβολές στη μορφή ποσολογίας μπορούν να επηρεάσουν τη φαρμακευτική μορφή και αυτά τα δύο είδη μεταβολών μπορούν να έχουν επίπτωση στην βιοϊσοδυναμία. Τούτο αναγνωρίστηκε από τη Δανική Κυβέρνηση με τις γραπτές της παρατηρήσεις και έγινε δεκτό από την Επιτροπή και τη SangStat με τις προφορικές τους παρατηρήσεις ενώπιον του Δικαστηρίου.

53. Νομίζω ότι η τρίτη προσέγγιση είναι η ορθή.

54. Κατά τη άποψή μου, καλώς το Court of Appeal και οι διάδικοι στην παρούσα διαδικασία ισχυρίζονται ότι μια αρμόδια αρχή μπορεί να λάβει υπόψη όλα τα διαθέσιμα στοιχεία, ανεξάρτητα από την πηγή τους, όταν εξακριβώνει αν ένα προϊόν είναι ασφαλές και αποτελεσματικό. Προφανώς, πρέπει μια αρμόδια αρχή να έχει τη δυνατότητα να απορρίπτει την αίτηση με βάση στοιχεία τα οποία αποδεικνύουν ότι ένα προϊόν δεν είναι ασφαλές ή δεν είναι αποτελεσματικό έστω και αν τα στοιχεία αυτά είχαν υποβληθεί προς υποστήριξη άλλου προϊόντος και απολαύουν πάντοτε προστασίας βάσει του σημείου 8, στοιχείο α', iii.

55. Πάντως, δεν είναι δυνατό, κατά την άποψή μου, να υποστηρίζεται, όπως πράττουν οι προβάλλοντες την πρώτη ερμηνεία, ότι, λόγω της ελευθερίας που έχει να παραπέμπει σε όλα τα στοιχεία για να εξακριβώνει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, η αρμόδια αρχή δεν μπορεί επίσης να προβαίνει σε χωριστή και ανεξάρτητη εκτίμηση αιτήσεως για να εξακριβώσει τον πρόσφορο χαρακτήρα των εγγράφων και πληροφοριών που υποβλήθηκαν προς στήριξη της αιτήσεως αυτής. Μια τέτοια ερμηνεία θα εξαφάνιζε κάθε στοιχείο προστασίας των στοιχείων της διαδικασίας εγκρίσεως και, επομένως, είναι αντίθετη προς το σημείο 8, στοιχείο α', iii.

56. Είναι επίσης ασυμβίβαστη προς το γράμμα του άρθρου 5, το οποίο απαιτεί η αρμόδια αρχή να εξακριβώνει τον πρό-

σφοδρο χαρακτήρα των πληροφοριών και των στοιχείων που υποβάλλονται προς υποστήριξη της αιτήσεως σύμφωνα με το άρθρο 4. Κατά τη γνώμη μου, δεν υπάρχει κανένας πρακτικός λόγος μια αρμόδια αρχή να μην μπορεί να εκπληρώσει το καθήκον αυτό αφού η ίδια πεισθεί πρώτα ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα ενός προϊόντος.

57. Η δεύτερη προσέγγιση μου φαίνεται εξίσου ελάχιστα πειστική. Η κύρια άποψη της Novartis καταλήγει στο να παραμερίζεται η δυνατότητα παραπομπής σε στοιχεία υποβληθέντα προς υποστήριξη του προϊόντος B ακόμη και στην περίπτωση ουσιαστικά παρεμφερούς των προϊόντων A και B. Η άποψη αυτή νομίζω ότι είναι σε ευθεία αντίθεση προς τα συμπεράσματα του Δικαστηρίου στην απόφαση Generics (UK) κ.λπ., που στηρίζονται στην ιδέα ότι το ουσιαστικά παρεμφρές του αρχικού προϊόντος αναφοράς και των μεταγενέστερων παραλλαγών του αποτελούσε ένα και το αυτό προϊόν για τους σκοπούς εφαρμογής του σημείου 8, στοιχείο α', iii. Κατά την απόφαση Generics (UK) κ.λπ., κατά συνέπεια, η αναφορά στα στοιχεία του προϊόντος B είναι ασφαλώς δυνατή αν το προϊόν B ήταν ουσιαστικά παρεμφρές προς το προϊόν A. Το να αποκλείεται η εφαρμογή της αποφάσεως Generics (UK) κ.λπ. κάθε φορά που μια παραλλαγή, για την οποία εκδόθηκε άδεια κυκλοφορίας μεταγενέστερα, ενός προϊόντος αναφοράς υπήρξε αντικείμενο νέας ονομασίας θα σήμαινε ότι προτιμάται η μορφή παρά η ουσία και θα επέτρεπε στους αιτούντες να επιτύχουν ευχερώς πρόσθετη προστασία των στοιχείων περιγράφοντας την απόφαση Generics (UK) κ.λπ.

58. Ο επικουρικός ισχυρισμός της Novartis, κατά τον οποίο επιτρέπεται παραπομπή στα στοιχεία του προϊόντος B μόνον αν τα προϊόντα A και B είναι ουσιαστικά παρεμφερά, είναι σύμφωνος προς την απόφαση Generics (UK) κ.λπ., ωστόσο όμως μου φαίνεται ελάχιστα ικανοποιητικός για τους εξής λόγους.

59. Πρώτον, το ζήτημα αν η τροποποίηση ενός προϊόντος αναφοράς καταλήγει σε νέα παραλλαγή η οποία εξακολουθεί να είναι εντός των ορίων της έννοιας του ουσιαστικά παρεμφερούς φαίνεται να έχει σχέση με το κόστος ή τη δυσχέρεια που συνεπάγεται η ανάπτυξη της τροποποίησης και οι δοκιμές της παραλλαγής. Το να επιτραπεί η πρόσβαση στα στοιχεία αποκλειστικά όταν δεν έχει γίνει υπέρβαση των ορίων της έννοιας του ουσιαστικά παρεμφερούς ισοδυναμεί κατά συνέπεια με καθιέρωση αυθαίρετης διακρίσεως στο σύστημα της άδειας κυκλοφορίας.

60. Επιπροσθέτως, το να περιοριστεί η εφαρμογή της αποφάσεως Generics (UK) κ.λπ. στις περιπτώσεις στις οποίες το ουσιαστικά παρεμφρές μεταξύ του αρχικού προϊόντος και της παραλλαγής μπορεί να αποδειχθεί, ισοδυναμεί στην πράξη με περιορισμό της, εν πολλοίς, στις νέες θεραπευτικές ενδείξεις, αν ληφθεί υπόψη η επίπτωση των μεταβολών ποσολογίας στην ποσοτική σύνθεση, τη δοσολογία στη φαρμακευτική μορφή και των δύο αυτών μεταβολών στη βιοϊσοδυναμία.

61. Η τρίτη προσέγγιση μου φαίνεται, κατά συνέπεια, ότι είναι η πλέον συμβατή προς την οικονομία της οδηγίας, όπως αυτή ερμηνεύθηκε με την απόφαση *Generics (UK)* κ.λπ. Επιφυλάσσοντας την πρόσθετη προστασία των στοιχείων στις πλέον σημαντικές μεταβολές που επιφέρονται στο αρχικό προϊόν, δηλαδή εκείνες οι οποίες συνεπάγονται την εισαγωγή ενός νέου δραστικού συστατικού, αυτή επιτυγχάνει μια καλύτερη στάθμιση μεταξύ των αντιφατικών στόχων που είναι η προστασία των στοιχείων και η φροντίδα αποφυγής ανωφελών δοκιμών στον άνθρωπο και στα ζώα. Η προσέγγιση αυτή συμφωνεί επίσης με τις προτάσεις που αναπτύσσω σήμερα στην υπόθεση *AstraZeneca*¹⁶ και επιρρωννύουν τις υπό ανάπτυξη προτάσεις.

Τρίτο ερώτημα

62. Το τρίτο υποβληθέν ερώτημα αποτελείται από δύο σκέλη. Το τρίτο ερώτημα, στοιχείο α), αποβλέπει στη διασαφήνιση του ζητήματος αν η επιφύλαξη εφαρμόζεται μόνο στις αιτήσεις που υποβάλλονται βάσει του σημείου 8, στοιχείο α', iii, ή αν αυτή εφαρμόζεται επίσης στις αιτήσεις που υποβάλλονται βάσει του σημείου 8, στοιχείο α', i. Με το τρίτο ερώτημα, στοιχείο β), ερωτάται αν το ουσιαστικά παρεμφερές αποτελεί προϋπόθεση για τη χρήση της επιφύλαξης.

63. Δεν είναι βέβαιο αν το τρίτο ερώτημα, στοιχείο α), έχει πρακτικές συνέπειες. Ο

αιτών, ο οποίος έχει τη συναίνεση για να χρησιμοποιήσει τα στοιχεία που αφορούν ένα προϊόν ουσιαστικά παρεμφερές, μπορεί να υποβάλει νέα αίτηση και να στηριχθεί στην αποδεικτική αξία των στοιχείων αυτών βάσει της κανονικής διαδικασίας έστω και αν δεν ήταν δυνατό να υποβάλει αίτηση κατά την υβριδική συντομευμένη διαδικασία, με τη συναίνεση του προσώπου που έχει την ευθύνη, σύμφωνα με το σημείο 8, στοιχείο α', i.

64. Εν πάση περιπτώσει, συμμερίζομαι την άποψη της Γαλλικής Δημοκρατίας, του Ηνωμένου Βασιλείου, της *SangStat* και της *Novartis* ότι μπορεί να γίνει επίκληση της επιφύλαξης σε συνδυασμό με το σημείο 8, στοιχείο α', i, ή με το σημείο 8, στοιχείο α', iii. Πρώτον, και προπάντων, η επιφύλαξη χωρίζεται με ένα διάστιχο από το κείμενο του σημείου 8, στοιχείο α', iii. Επιπροσθέτως, δεν προβλήθηκε κανένα τελεολογικό επιχείρημα για να αποδειχθεί ότι η επιφύλαξη θα πρέπει να εφαρμόζεται σε συνδυασμό με τις δύο διατάξεις.

65. Όσον αφορά το τρίτο ερώτημα, στοιχείο β', η Επιτροπή, η Δανική Κυβέρνηση, η Κυβέρνηση του Ηνωμένου Βασιλείου, η *Novartis* και η *SangStat* (η οποία έχει μεταβάλει τη θέση της με τις προφορικές της παρατηρήσεις) υποστηρίζουν ότι η απαίτηση του ουσιαστικά παρεμφερούς είναι λιγότερο αυστηρή στην περίπτωση της υβριδικής συντομευμένης διαδικασίας που προβλέπεται στην επιφύλαξη. Μόνον η Γαλλική Κυβέρνηση εμμένει σαφώς στο ότι το ουσιαστικά παρεμφερές απαιτείται στο πλαίσιο της επιφύλαξης.

16 — Υπόθεση C-223/01 : βλ. ειδικότερα τη σκέψη 66 των προτάσεων.

66. Κατά τη γνώμη μου, του ουσιαστικά παρεμφερές από όλες τις απόψεις δεν είναι αναγκαίο για να είναι δυνατό να υποβληθεί αίτηση βάσει της επιφυλάξεως.

67. Σκοπός της επιφυλάξεως είναι να παρέχει τη δυνατότητα στον αιτούντα, του οποίου το προϊόν είναι ουσιαστικά παρεμφερές με υφιστάμενο προϊόν, με εξαίρεση μια ή περισσότερες διαφορές που αναφέρονται στην επιφύλαξη, να υποβάλλει πρόσθετα ή συμπληρωματικά στοιχεία αποκλειστικά ως προς αυτή τη διαφορά. Η χαλάρωση του κριτηρίου του ουσιαστικά παρεμφερούς ως προς τις διαφορές που αναφέρονται στην επιφύλαξη είναι ακριβώς δυνατή διότι η επιφύλαξη επιβάλλει εν συνεχεία την υποβολή πρόσθετων στοιχείων, παρέχοντας έτσι τη δυνατότητα η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του νέου προϊόντος να μπορούν τουλάχιστον να αξιολογούνται.

68. Η ερμηνεία της επιφυλάξεως που προτείνω στην προκειμένη περίπτωση είναι σύμφωνη με εκείνη η οποία είχε υιοθετηθεί στις «Οδηγίες προς τους υποβάλλοντες αίτηση» στην έκδοση του 1993¹⁷. Παρά το ότι οι μεταγενέστερες εκδόσεις των «Οδηγιών προς τους υποβάλλοντες αιτήσεις» δεν επιβεβαίωσαν ρητά αυτή την ερμηνεία, ωστόσο δεν φαίνεται να έρχονται σε αντίθεση προς αυτή.

69. Οποιαδήποτε άλλη ανάγνωση της επιφυλάξεως θα καθιστούσε εν πολλοίς ανεφάρμοστες δύο από τις τρεις κατηγορίες διαφορών που απαριθμεί, αν ληφθεί

υπόψη ο ορισμός του ουσιαστικά παρεμφερούς που έδωσε το Δικαστήριο με την απόφαση Generics (UK) κ.λπ. Μεταβολή της δοσολογίας ενός φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος αποκλείει το ουσιαστικά παρεμφερές, δεδομένου ότι αποτελεί μεταβολή της ποσοτικής συστάσεως του προϊόντος. Ομοίως, μεταβολή του τρόπου λήψεως μεταφράζεται σε πολλές περιπτώσεις με μεταβολή της φαρμακευτικής μορφής.

Τέταρτο και πέμπτο ερώτημα — Το ζήτημα του ουσιαστικά παρεμφερούς

70. Το τέταρτο και το πέμπτο ερώτημα αφορούν την έννοια του ουσιαστικά παρεμφερούς κατά το σημείο 8. Με το τέταρτο ερώτημα, ερωτάται αν η βιοϊσοδυναμία απαιτείται πάντοτε προκειμένου να διαπιστωθεί του ουσιαστικά παρεμφερούς των δύο προϊόντων. Με το πέμπτο ερώτημα, ερωτάται τι πρέπει να νοείται με τον όρο φαρμακευτική μορφή και, ειδικότερα, αν τα προϊόντα έχουν την ίδια φαρμακευτική μορφή όταν χορηγούνται στον ασθενή υπό μορφή διαλύματος που διαλύεται σε μακρογαλάκτωμα, μικρογαλάκτωμα και νανοκατανομή, αντιστοίχως.

71. Τα ερωτήματα που αφορούν την έννοια του ουσιαστικά παρεμφερούς ασκούν επιρροή για την επίλυση της παρούσας διαφοράς παρά τις προταθείσες απαντήσεις στο πρώτο και δεύτερο ερώτημα, δεδομένου ότι, ακόμη και αν γίνει δεκτή η δυνατότητα παραπομπής στα στοιχεία που υποβλήθηκαν προς υποστή-

17 — Βλ. το απόσπασμα που παρατίθεται στην παράγραφο 13.

ριξη του Neoral, η ισχύς της άδειας κυκλοφορίας του SangCya θα εξαρτάται πάντοτε από την απόδειξη είτε ότι το SangCya είναι ουσιαστικά παρεμφερές προς το Neoral ή το Sandimmun είτε ότι τα πρόσφορα πρόσθετα στοιχεία υποβλήθηκαν σύμφωνα με την επιφύλαξη.

72. Από την προγενέστερη νομολογία του Δικαστηρίου προκύπτει ότι το σημείο εκκινήσεως για κάθε ερμηνεία της έννοιας του ουσιαστικά παρεμφερούς, όπως και για τις άλλες επιταγές που διαλαμβάνει το σημείο 8, στοιχείο α', πρέπει να είναι η μέριμνα όπως οι κανόνες ασφαλείας και αποτελεσματικότητας να τηρούνται πάντοτε ως προς τις αιτήσεις που υποβάλλονται βάσει του σημείου 8, στοιχείο α', i και iii¹⁸, με τον καθορισμό κριτηρίων που είναι επαρκώς ακριβή και λεπτομερικά προκειμένου να διασφαλίζεται ένα εναρμονισμένο επίπεδο προστασίας.

73. Προς τούτο, το Δικαστήριο υιοθέτησε με την απόφαση Generics (UK) κ.λπ. έναν ορισμό του ουσιαστικά παρεμφερούς που προκύπτει από τα πρακτικά της συνεδρίασεως του Συμβουλίου τον Δεκέμβριο του 1986, κατά την οποία εγκρίθηκε το κείμενο της οδηγίας 87/21. Ο ορισμός του ουσιαστικά παρεμφερούς, που επαναλαμβάνεται στο διατακτικό της αποφάσεως, αναφέρει τη βιοϊσοδυναμία, τη

φαρμακευτική μορφή και την ποιοτική και ποσοτική σύνθεση ως κριτήρια που η αρμόδια αρχή κρατών μελών δεν μπορεί να μην λάβει υπόψη όταν καθορίζει αν δύο προϊόντα είναι ουσιαστικά παρεμφερή. Η Novartis, η Δανική και η Πορτογαλική Κυβέρνηση, καθώς και η Επιτροπή, υποστηρίζουν συνεπώς ότι η βιοϊσοδυναμία είναι αναγκαίο κριτήριο για το ουσιαστικά παρεμφερές.

74. Είναι αληθές, όπως παρατηρεί το Ηνωμένο Βασίλειο και η SangStat, ότι η διατύπωση που περιλαμβάνεται στα πρακτικά του Συμβουλίου και παρατίθεται στη σκέψη 25 της αποφάσεως Generics (UK) κ.λπ. αναφέρει ότι «τα κριτήρια που χρησιμεύουν για την οριοθέτηση της έννοιας «ουσιαστικά παρεμφερή» φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα είναι η ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση όσον αφορά τα δραστικά συστατικά, η ίδια φαρμακευτική μορφή και, ενδεχομένως, η βιοϊσοδυναμία των δύο φαρμάκων, αποδεικνυόμενη με κατάλληλες μελέτες βιοδιαθεσιμότητας»¹⁹. Με βάση το απόσπασμα που παρατίθεται σε πλάγια γράμματα, το Ηνωμένο Βασίλειο και η SangStat ισχυρίζονται ότι η βιοϊσοδυναμία δεν απαιτείται ανυπερθέτως για να συναχθεί το ουσιαστικά παρεμφερές. Δεν δέχομαι την ερμηνεία του αποσπάσματος αυτού. Κατά τη γνώμη μου, σκοπός του αποσπάσματος αυτού είναι μόνο να τονίσει ότι οι μελέτες βιοδιαθεσιμότητας δεν είναι πάντοτε αναγκαίες για να καταδειχθεί η βιοϊσοδυναμία στις περιπτώσεις στις οποίες η βιοϊσοδυναμία είναι εν πάση περιπτώσει προφανής.

18 — Βλ. απόφαση Generics (UK) κ.λπ., παρατεθείσα στην υποσημείωση 4, σκέψη 22. Βλ. επίσης απόφαση της 5ης Οκτωβρίου 1995, C-440/93, Scotia Pharmaceuticals (Συλλογή 1995, σ. I-2851, σκέψη 17).

19 — Η υπογραμμισή δική μου.

75. Το Ηνωμένο Βασίλειο και η SangStat υποστηρίζουν επίσης ότι η βιοϊσοδυναμία δεν είναι πάντοτε αποφασιστικό κριτήριο για να προσδιοριστεί αν δύο προϊόντα είναι εξίσου ασφαλή και αποτελεσματικά και, επομένως, δεν θα πρέπει να αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση του ουσιαστικά παρεμφερούς. Ισχυρίζονται ότι τούτο συμβαίνει για τα προϊόντα με βάση την κυκλοσπορίνη, δεδομένου ότι οι ιατροί οφείλουν να μετρούν τακτικά το ποσοστό κυκλοσπορίνης στο αίμα του ασθενούς και να προσαρμόζουν κατά συνέπεια τη δοσολογία. Ωστόσο, δεν έχω πεισθεί ότι δεν είναι αναγκαίο, τουλάχιστον κατά τον καθορισμό, για ένα ασθενή, της αρχικής δοσολογίας του νέου προϊόντος το οποίο φέρεται ως ουσιαστικά παρεμφερές με υφιστάμενο προϊόν, να υπάρχει βεβαιότητα ως προς την βιοϊσοδυναμία των δύο προϊόντων.

76. Το Ηνωμένο Βασίλειο υποστηρίζει εξάλλου ότι το κριτήριο της βιοϊσοδυναμίας δεν έχει εφαρμογή για ορισμένα είδη προϊόντων διότι αυτά οφείλουν το θεραπευτικό τους αποτέλεσμα στην τοπική εφαρμογή και όχι στη διαβίβαση μέσω της γενικής κυκλοφορίας. Ούτε το επιχείρημα αυτό με πείθει. Από τις κοινοτικές επεξηγηματικές σημειώσεις σχετικά με τη μελέτη της βιοδιαθεσιμότητας και της βιοϊσοδυναμίας προκύπτει ότι, αν δεν είναι δυνατό να εφαρμοστεί η συνήθης προσέγγιση για τον προσδιορισμό της συστηματικής βιοδιαθεσιμότητας σε τέτοιες περιπτώσεις, η τοπική διαθεσιμότητα μπορεί ωστόσο να αποτιμηθεί με την ποσοτική μέτρηση η οποία αντικατοπτρίζει την παρουσία του δραστικού συστατικού στον χώρο δράσεως, με μεθόδους προσαρμοσμένες συγχρόνως στο δραστικό

συστατικό και στον χώρο εφαρμογής για τον οποίο πρόκειται²⁰.

77. Κατά συνέπεια, φρονώ ότι η βιοϊσοδυναμία είναι αναγκαία προϋπόθεση για το ουσιαστικά παρεμφερές.

78. Όσον αφορά το ακριβές νόημα της φαρμακευτικής μορφής, ο γενικός εισαγγελέας Ruiz-Jarabo Colomer ορθώς την καθόρισε, κατά τη γνώμη μου, στην υπόθεση Generics (UK) κ.λπ., ως τον συνδυασμό της φαρμακευτικής μορφής υπό την οποία ένα φαρμακευτικό προϊόν παρουσιάζεται από τον παρασκευαστή (μορφή παρουσιάσεως) και του τρόπου με τον οποίο χορηγείται (τρόπος χορηγήσεως)²¹. Τον ορισμό αυτό τον άντλησε από την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποία, που καθιέρωσε το Συμβούλιο της Ευρώπης το 1964, προκειμένου να καθορίσει τους κοινούς κανόνες για τη σύνθεση και την προετοιμασία των ουσιών οι οποίες χρησιμοποιούνται στην παρασκευή των φαρμάκων. Βάσει του παραρτήματος της οδηγίας 75/318, οι αιτούντες υποχρεούνται από πολλές απόψεις να προετοιμάσουν την τεκμηρίωση και τις πληροφορίες που πρέπει να υποβληθούν κατ' εφαρμογήν του άρθρου 4 της οδηγίας σύμφωνα με τους κανόνες που καθορίζει η Ευρωπαϊκή Φαρμακοποία.

79. Ο ορισμός που παρέχει η Ευρωπαϊκή Φαρμακοποία δεν αναφέρει ωστόσο σε ποιο βαθμό ακριβείας πρέπει να περιγράφονται η μορφή παρουσιάσεως και ο τρόπος χορηγήσεως. Επομένως, δεν επιλύει αφεαυτής τη διαφωνία μεταξύ των μερών στην παρούσα υπόθεση ως προς το ζήτημα αν τα προϊόντα για τα οποία πρόκειται μπορούν όλα να αποκαλούνται «διάλυμα για λήψη από το στόμα» ή αν

20 — Βλ. επεξηγηματική σημείωση ως προς τη μελέτη της βιοδιαθεσιμότητας και της βιοϊσοδυναμίας, παράγραφος 1, τόμος 3C, των κοινοτικών επεξηγηματικών σημειώσεων.

21 — Σκέψη 37 των προτάσεων.

είναι αναγκαίο να χαρακτηριστούν ως διάλυμα το οποίο διαλύεται προς λήψη από το στόμα σε μακρογαλακτώμα, μικρογαλακτώμα και νανοκατανομή.

80. Όπως αναφέρεται στις «Οδηγίες προς τους υποβάλλοντες αιτήσεις», το γλωσσάριο της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποίας μπορεί να παράσχει πρόσθετες διευκρινίσεις σε επίπεδο λεπτομερειών που απαιτεί το κοινοτικό δίκαιο²². Από τον φάκελο προκύπτει ότι το γλωσσάριο δεν διακρίνει μεταξύ υγρών προς κατάποση αναλόγως του αν αυτά υφίστανται, όταν διαλύονται, διαδικασία μακρογαλακτώματος, μικρογαλακτώματος ή νανοκατανομής. Υπό τις προϋποθέσεις αυτές, το να απαιτείται ένα τέτοιο επίπεδο ακριβείας θα ισοδυναμούσε με υπέρβαση των προδιαγραφών του κοινοτικού δικαίου. Μεταξύ των διαδίκων που τοποθετούνται επί του ζητήματος αυτού, μόνον η Novartis ισχυρίζεται το αντίθετο.

81. Ένα τέτοιο συμπέρασμα φαίνεται σύμφωνο προς τον σκοπό που συνίσταται στο να διασφαλίζεται η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα που εμπεριέχεται στην έννοια του ουσιαστικά παρεμφερούς. Έτσι, η Επιτροπή υποστηρίζει ότι η φαρμακοκινητική (χρόνος απορρόφησης, διαδόσεως και αποβολής του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος) των φαρμακευτικών μορφών του διαλύματος προς λήψη από το στόμα είναι γενικά τόσο παρεμφερής ώστε μπορούν να θεωρηθούν ως μια και μόνο φαρμακευτική μορφή.

82. Η Novartis δεν συμμερίζεται την άποψη της Επιτροπής και υπογραμμίζει ότι οι διαφορές μεταξύ των προϊόντων που προκύπτουν από τις αντίστοιχες διαδικασίες διασποράς ή γαλακτωματοποίησης μπορούν να επηρεάσουν τη συγκριτική βιοδιαθεσιμότητά τους και, επομένως, να έχουν επίπτωση στην ασφάλεια και αποτελεσματικότητά τους. Οπωσδήποτε, δεν έχω πεισθεί από την ορθότητα του επιχειρήματος της Novartis. Δεδομένου ότι η βιοϊσοδυναμία είναι εν πάση περιπτώσει αυτοτελής προϋπόθεση του ουσιαστικά παρεμφερούς, δεν νομίζω ότι η ερμηνεία της φαρμακευτικής μορφής πρέπει να επηρεάζεται από την μέριμνα διασφάλισης της βιοϊσοδυναμίας.

83. Κατά συνέπεια, κατά τη γνώμη μου, η φαρμακευτική μορφή ενός συγκεκριμένου προϊόντος είναι ο συνδυασμός της μορφής παρουσιάσεως και του τρόπου λήψης του προϊόντος αυτού. Τα προϊόντα τα οποία λαμβάνονται διά του στόματος υπό τη μορφή διαλύματος πρέπει να θεωρούνται ότι έχουν την ίδια φαρμακευτική μορφή, ανεξαρτήτως του αν διαλύονται προς λήψη μακρογαλακτώματος, μικρογαλακτώματος ή νανοκατανομής.

Έκτο ερώτημα — Το ζήτημα της απαγορεύσεως των διακρίσεων

84. Με το έκτο ερώτημά του, το Court of Appeal ζητεί να πληροφορηθεί αν η αρμόδια αρχή παραβιάζει τη γενική αρχή της απαγορεύσεως των διακρίσεων αν, όταν εξετάζει δύο αιτήσεις με τη συντομευμένη διαδικασία που παραπέμπουν σε ένα προϊόν Α για δύο προϊόντα, Β και Γ, από τα οποία κανένα δεν είναι βιοϊσοδύ-

22 — Τόμος 2Α, κεφάλαιο 1, παράγραφος 4.2.

ναμο προς το προϊόν Α, η αρχή αυτή απαιτεί πλήρη κλινικά στοιχεία σχετικά με τη βιοδιαθεσιμότητα για το προϊόν Β ως προϋπόθεση για την άδεια κυκλοφορίας, αλλά, αφού εξέτασε τα στοιχεία που υποβλήθηκαν προς υποστήριξη του προϊόντος Β, δεν απαιτεί τα ίδια στοιχεία για το προϊόν Γ.

85. Κατά τη γνώμη μου, το έκτο ερώτημα δεν εγείρει κανένα πρόβλημα ανεξάρτητο από τα εξετασθέντα ήδη στο πλαίσιο των πέντε προηγούμενων ερωτημάτων. Αν η αρμόδια αρχή είχε άλλως το δικαίωμα, κατά το κοινοτικό δίκαιο, να στηριχθεί στα στοιχεία που υποβλήθηκαν προς υποστήριξη του προϊόντος Β όταν εξετά-

ζει την αίτηση που αφορά το προϊόν Γ, ο αιτών την άδεια κυκλοφορίας του προϊόντος Γ δεν θα ήταν στην ίδια κατάσταση με τον αιτούντα την άδεια κυκλοφορίας του προϊόντος Β και η γενική αρχή της απαγορεύσεως των διακρίσεων δεν θα είχε εφαρμογή. Αν πάντως, κατά το κοινοτικό δίκαιο, η αρμόδια αρχή δεν είχε άλλως το δικαίωμα να στηριχθεί στα στοιχεία που υποβλήθηκαν προς υποστήριξη του προϊόντος Β, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας του προϊόντος Β μπορούσε να αμφισβητήσει την άδεια κυκλοφορίας του προϊόντος Γ επί της βάσεως αυτής, χωρίς να επικαλεστεί την αρχή της απαγορεύσεως των διακρίσεων. Κατά συνέπεια, κατά τη γνώμη μου, δεν είναι αναγκαίο να δοθεί απάντηση στο έκτο ερώτημα προκειμένου το αιτούν δικαστήριο να έχει τη δυνατότητα να αποφανθεί επί της διαφοράς.

Πρόταση

86. Φρονώ, κατά συνέπεια, ότι στα προδικαστικά ερωτήματα που υπέβαλε το Court of Appeal (England and Wales) (Civil Division) πρέπει να δοθούν οι εξής απαντήσεις:

- «1) Η αρμόδια αρχή, όταν αποφαινεται επί αιτήσεως προς έκδοση άδειας κυκλοφορίας ενός νέου προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 4 της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 26ης Ιανουαρίου 1965, περί της προσεγγίσεως των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων σχετικά με τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα, όπως τροποποιήθηκε με την

οδηγία 87/21/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 22ας Δεκεμβρίου 1986, μπορεί να παραπέμπει σε όλα τα διαθέσιμα στοιχεία προκειμένου να εκτιμήσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος αυτού.

Αν η αίτηση αφορά ένα νέο προϊόν Γ και υποβληθεί βάσει του σημείου 8, στοιχείο α', iii, του άρθρου 4, τρίτο εδάφιο, με παραπομπή σε προϊόν Α για το οποίο είχε εκδοθεί άδεια κυκλοφορίας κατά τα 6/10 προηγούμενα έτη, η αρμόδια αρχή δικαιούται, όταν εξακριβώνει αν τα έγγραφα και οι πληροφορίες που έχουν υποβληθεί προς υποστήριξη της αιτήσεως είναι σύμφωνα προς το άρθρο 4, να παραπέμπει, χωρίς τη συναίνεση του έχοντος την ευθύνη για τη διάθεση στην αγορά του προϊόντος Β, σε στοιχεία υποβληθέντα προς υποστήριξη του προϊόντος Β για το οποίο έχει εκδοθεί άδεια κυκλοφορίας κατά τα προηγούμενα 6/10 έτη, εφόσον τα προϊόντα Α και Β είναι ουσιαστικά παρεμφερή ή δεν διαφέρουν παρά μόνον όσον αφορά τη φαρμακευτική μορφή, τη δοσολογία τους ή τη θεραπευτική τους χρήση.

- 2) Η επιφύλαξη που περιλαμβάνεται στο τελευταίο εδάφιο του άρθρου 4, τρίτο εδάφιο, σημείο 8, στοιχείο α', της οδηγίας 65/65 έχει εφαρμογή στις αιτήσεις που υποβάλλονται βάσει του σημείου 8, στοιχείο α', i και iii, του εδαφίου αυτού. Για να είναι δυνατή η υποβολή, βάσει της επιφυλάξεως, μιας αιτήσεως για ένα νέο προϊόν Γ το οποίο παραπέμπει στο προϊόν Α, το προϊόν Γ πρέπει να είναι ουσιαστικά παρεμφερές προς το προϊόν Α, με εξαίρεση μια ή περισσότερες διαφορές που μνημονεύονται στην επιφύλαξη.
- 3) Για να θεωρούνται δύο προϊόντα ως ουσιαστικά παρεμφερή κατά την έννοια του άρθρου 4, τρίτο εδάφιο, σημείο 8, στοιχείο α', της οδηγίας 65/65, αυτά πρέπει να είναι βιοϊσοδύναμα.
- 4) Η φαρμακευτική μορφή είναι ο συνδυασμός της μορφής υπό την οποία το φαρμακευτικό προϊόν παρουσιάζεται από τον παρασκευαστή και του τρόπου με τον οποίο χορηγείται, περιλαμβανομένου του φυσικού τρόπου. Προϊόντα τα οποία ο ασθενής λαμβάνει από το στόμα υπό μορφή διαλύματος σε μακρογαλάκτωμα, μικρογαλάκτωμα ή νανοκατανομή πρέπει όλα να θεωρούνται ότι έχουν την ίδια φαρμακευτική μορφή.»