

CONCLUSÕES DO ADVOGADO-GERAL

F. G. JACOBS

apresentadas em 8 de Julho de 2004<sup>1</sup>

1. O presente pedido de decisão prejudicial da High Court of England and Wales (Queen's Bench Division) diz respeito a um pedido de autorização de introdução no mercado de um medicamento nos termos da Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano (a seguir «directiva»)<sup>2</sup>, antes da alteração que recentemente sofreu<sup>3</sup>.

tal como era aplicável na data dos factos, o requerente podia referir esses dados se o seu produto fosse essencialmente similar ao outro produto e se este último já tivesse sido autorizado durante um determinado período (dez anos, para os efeitos do presente caso). Segundo outro procedimento, o requerente podia remeter em parte para os dados relativos a outro produto, mas podia também apresentar dados «integradores» adicionais para tratar de certas diferenças especificadas entre dois produtos de outro modo similares.

2. Normalmente, a directiva exige que o requerente apresente uma série completa de dados para provar a segurança e a eficácia do seu produto. No entanto, em derrogação desse procedimento completo, a directiva prevê vários procedimentos acelerados, em que o requerente é exonerado da obrigação de apresentar certos dados e pode remeter para dados relativos a outro produto já autorizado. Nos termos desse procedimento,

3. O presente processo diz respeito à fluoxetina líquida, nome genérico de um antidepressivo que é a substância activa de produtos comercializados sob a denominação de Prozac. A autorização da primeira introdução no mercado (a seguir «AIM») do Prozac em cápsulas foi concedida em 1988, e a do Prozac líquido (concedida com base em dados integradores complementares dos já fornecidos em relação às cápsulas) em 1992. Em 1999, menos de dez anos após a autorização do Prozac líquido, um produtor de genéricos requereu autorização para comercializar fluoxetina líquida sob a forma de genérico, invocando os dados fornecidos

1 — Língua original: inglês.

2 — JO L 311, p. 67.

3 — Directiva 2004/27/CE, de 31 de Março de 2004 (JO L 136, p. 34).

para a autorização anterior. O requerimento foi indeferido com base no facto de o Prozac líquido ter sido autorizado há menos de dez anos e de a fluoxetina líquida não ser essencialmente similar ao Prozac em cápsulas.

que, no futuro, a resposta à questão suscitada no presente processo é claramente afirmativa.

## Enquadramento jurídico

4. No contexto do pedido de fiscalização da legalidade desse indeferimento, o órgão jurisdicional de reenvio pretende saber se, nos termos das disposições relevantes, o requerente de uma AIM de um novo medicamento (a seguir «produto novo» ou «produto C») pode invocar dados apresentados relativamente a um medicamento essencialmente similar (a seguir «variante» ou «produto B») autorizado na Comunidade há menos tempo que o estipulado, mas que é uma versão de um produto (a seguir «produto original» ou «produto A») autorizado desde há pelo menos esse tempo, apesar de os produtos A e B terem uma forma farmacéutica diferente ou não serem essencialmente similares.

### *Legislação comunitária*

6. A directiva compila, num único texto, uma série de directivas relativas a medicamentos e codifica as alterações a essas directivas. O capítulo 1 do título III da directiva inclui os artigos 6.º a 12.º e trata da autorização de introdução de medicamentos no mercado<sup>6</sup>. Desde então, a directiva foi várias vezes alterada. Revestem-se de relevância para a questão suscitada no presente processo as alterações efectuadas pela Directiva 2004/27/CE referidas *infra*<sup>7</sup>.

5. O Tribunal de Justiça já em várias ocasiões se pronunciou sobre a interpretação da directiva, devendo a questão ser resolvida à luz dos acórdãos Generics<sup>4</sup> e Novartis<sup>5</sup>. Entretanto, a directiva foi revista de forma a

7. O n.º 1 do artigo 6.º dispõe que nenhum medicamento pode ser introduzido no mercado num Estado-Membro sem que para tal tenha sido emitida pela autoridade competente desse Estado-Membro uma AIM.

4 — Acórdão de 3 de Dezembro de 1998, Generics (UK) e o. (C-368/96, Colect., p. I-7967).

5 — Acórdão de 29 de Abril de 2004, Novartis (C-106/01, ainda não publicado na Colectânea).

6 — Este capítulo substitui a Directiva 65/65/CEE do Conselho, de 26 de Janeiro de 1965, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, respeitantes às especialidades farmacêuticas (JO 22, p. 369; EE 13 F1 p. 18) e respectivas alterações. As disposições da directiva relevantes para o presente processo são substancialmente idênticas às anteriormente constantes da Directiva 65/65/CEE, na versão alterada.

7 — Nos n.ºs 38 a 42.

8. Os artigos 8.º e 10.º prevêem vários procedimentos para obter uma AIM nacional. O n.º 3 do artigo 8.º indica as informações e documentos que devem acompanhar o pedido no âmbito do procedimento completo. Dispõe que essas informações e documentos devem ser «apresentados em conformidade com o anexo I» da directiva. Nos termos do artigo 8.º, n.º 3, subalínea i)<sup>8</sup>, o requerente deve apresentar os resultados dos ensaios:

«— físico-químicos, biológicos ou microbiológicos,

— toxicológicos e farmacológicos,

— clínicos».

9. O artigo 10.º estabelece vários procedimentos alternativos ao procedimento completo, segundo os quais, em determinadas circunstâncias especificadas, um requerente pode ser exonerado da obrigação de apresentar a totalidade ou parte dos resultados dos testes farmacológicos e toxicológicos e clínicos exigidos pelo artigo 8.º, n.º 3, subalínea i), e pode, em vez disso, basear-se em dados apresentados em relação a outro

produto «de referência» já autorizado. A obrigação de fornecer todas as informações relativas à natureza físico-química do medicamento não é afectada.

10. Na época dos factos, o artigo 10.º, n.º 1, alínea a), previa o chamado procedimento «acelerado», que exonerava o requerente da obrigação de fornecer certas informações se pudesse demonstrar:

«[...]»

i) que o medicamento é essencialmente similar a um medicamento autorizado no Estado-Membro a que se refere o pedido e que o titular da autorização de introdução do medicamento original no mercado consentiu que se recorra, com vista à análise do presente pedido, à documentação toxicológica, farmacológica e/ou clínica que consta do processo do medicamento original;

8 — Anterior n.º 8 do artigo 4.º da Directiva 65/65/CEE.

[...]

iii) ou que o medicamento é essencialmente similar a um medicamento autorizado na Comunidade há pelo menos seis anos segundo disposições comunitárias em vigor e comercializado no Estado-Membro a que o pedido se refere [...] Um Estado-Membro pode [...] alargar o referido período para dez anos, através de uma decisão única que abranja todos os medicamentos introduzidos no mercado no seu território, se considerar que as exigências da saúde pública assim o exigem [...]

11. Na época dos factos, um outro procedimento, vulgarmente designado por procedimento «acelerado combinado», foi incluído no último parágrafo do artigo 10.º, n.º 1, alínea a), disposição comumente conhecida como cláusula de salvaguarda:

«Todavia, nos casos em que o medicamento se destine a uso terapêutico diferente, ou deva ser administrado por vias diferentes ou em dose diferente em relação aos outros medicamentos comercializados, devem ser fornecidos os resultados dos ensaios toxicológicos, farmacológicos e/ou clínicos adequados.»

12. Nos termos desta cláusula de salvaguarda, o requerente apenas tinha que apresentar os resultados dos testes e ensaios clínicos, toxicológicos e farmacológicos adequados à luz da diferença de utilização

terapêutica, de via de administração ou de dosagem dos outros medicamentos comercializados. Caso contrário, o requerente podia remeter para os elementos relativos ao produto de referência, que tinha de indicar nos termos do artigo 10.º, n.º 1, alínea a), i) ou iii). Os dados adicionais que o requerente tinha que apresentar nos termos da referida cláusula de salvaguarda eram normalmente conhecidos como «dados integradores».

13. Os objectivos subjacentes aos vários procedimentos para obter uma AIM constam do preâmbulo da directiva. O segundo considerando esclarece que toda a regulamentação em matéria de produção, de distribuição ou de utilização de medicamentos deve ter por objectivo essencial garantir a protecção da saúde pública. Decorre dos nono e décimo considerandos que os procedimentos previstos no artigo 10.º, n.º 1, alínea a), visam também assegurar que as firmas inovadoras não fiquem em desvantagem e evitar que os ensaios no homem ou no animal sejam repetidos sem que uma necessidade imperiosa o justifique.

#### *As informações aos requerentes*

14. Como já foi referido, o n.º 3 do artigo 8.º da directiva dispõe que as informações e documentos que apoiam um pedido de AIM devem ser «apresentados em conformidade com o Anexo I».

15. O primeiro parágrafo da introdução a esse anexo dispõe que os elementos e documentos apensos a um pedido de AIM devem ser elaborados atendendo às directrizes publicadas pela Comissão num documento que na época dos factos se intitulava «Volume 2: Regras que regem os produtos farmacêuticos na Comunidade Europeia: Informações aos requerentes de autorizações de comercialização de medicamentos para uso humano nos Estados-Membros da Comunidade Europeia»<sup>9</sup>. O volume 2 é vulgarmente conhecido e a seguir designado como «informações aos requerentes»<sup>10</sup>.

Comissão». Por conseguinte, em caso de dúvida, deve remeter-se para a legislação comunitária adequada.

16. Como o seu preâmbulo refere, as informações aos requerentes «fo[ram] publicad [as] pela Comissão Europeia após consulta a todas as autoridades competentes dos Estados-Membros e da Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos». Nestes termos, expõe os «pontos de vista harmonizados» dos Estados-Membros e da Agência sobre a forma como devem ser preenchidos os «requisitos legais das directivas e regulamentos». Ao mesmo tempo, o preâmbulo dispõe que «as informações não são juridicamente vinculativas nem traduzem necessariamente o ponto de vista definitivo da

17. O volume 2 A das informações aos requerentes diz respeito aos procedimentos para obter a autorização de colocação no mercado. A secção 4.2 do capítulo 1 refere-se a pedidos ao abrigo do procedimento acelerado, precisando que:

«O *dossier* relativo a uma nova dosagem, uma nova forma farmacêutica, novas indicações (propositadamente designadas por 'extensões de linha', v. secção 5.2) de um medicamento existente do titular da mesma autorização de introdução no mercado baseada num *dossier* completo, também é considerado um *dossier* completo. Um medicamento essencialmente similar (consentimento informado ou genérico) pode

9 — Este título foi ligeiramente revisto em resultado das alterações ao anexo I da directiva introduzidas pela Directiva 2003/63/CE da Comissão, de 25 de Junho de 2003 (JO L 159, p. 46).

10 — As informações aos requerentes são actualizadas regularmente. O despacho de reenvio cita a versão de Maio de 2001. A versão mais recente é de Fevereiro de 2004, mas não altera quaisquer trechos relevantes para o presente processo.

basear-se no processo de extensão de linha do medicamento original. Assim, pode pedir-se uma extensão de linha para um medicamento genérico indicando como referência a extensão de linha do medicamento original.»

reference medicinal product might be of another strength or pharmaceutical form or be approved for other indications or have other excipients than the original medicinal product.

18. A secção 4.2 inclui as seguintes definições:

*A medicinal product used as comparison for bioequivalence study, where a bioequivalence study is applicable, is a version of the original medicinal product that is authorised within the Community. This medicinal product is normally the same as the reference medicinal product.»*

«Essential similarity: the product applied for under the abridged procedure must be essentially similar to the original/reference medicinal product. In this context the following definitions are applicable.

«Similitude essencial: o medicamento objecto do procedimento acelerado deve ser essencialmente similar ao medicamento original/de referência. Neste contexto, são aplicáveis as seguintes definições:

An *original medicinal product* is a medicinal product that has been authorised within the Community for not less than six or ten years. The marketing authorisation of this medicinal product is based on a complete dossier.

Um *medicamento original* é um medicamento autorizado na Comunidade há não menos de seis ou dez anos. A autorização de introdução no mercado deste medicamento baseia-se num *dossier* completo.

A *reference medicinal product* is a version of the original medicinal product which is marketed in the Member State for which the application is made and which is used to claim essential similarity. In this Member State the reference medicinal product can be authorised for less than six or ten years. This

Um *medicamento de referência* é uma versão do medicamento original comercializado no Estado-Membro a que respeita o pedido e que serve de base para invocar a similitude essencial. Nesse Estado-Membro, o medicamento de referência pode ter sido autorizado há menos de seis ou dez anos. Este

medicamento de referência pode ter outra dosagem ou outra forma farmacêutica ou ter sido autorizado para outras indicações ou possuir excipientes diferentes do medicamento original.

posterior do medicamento de referência, versão esta autorizada há menos de seis ou dez anos.

Um medicamento usado como termo de comparação num estudo de bioequivalência, no caso de este último ser necessário, é uma versão do medicamento original autorizado na Comunidade. Este medicamento é normalmente o medicamento de referência.»

O significado de similitude essencial

### *Jurisprudência comunitária*

19. O Tribunal de Justiça já em várias ocasiões — designadamente nos acórdãos Generics e Novartis<sup>11</sup> — teve oportunidade de analisar as disposições que, na data do presente processo, constavam do artigo 10.º, n.º 1, alínea a), Esses casos lançaram luz sobre o significado de similitude essencial, sobre a tramitação do procedimento acelerado combinado previsto na cláusula de salvaguarda e sobre as circunstâncias em que um requerente pode, ao abrigo do artigo 10.º, n.º 1, alínea a), iii), invocar similitude essencial ou remeter para dados apresentados relativamente a uma versão

20. No acórdão Generics<sup>12</sup>, o Tribunal de Justiça decidiu, e confirmou posteriormente no acórdão Novartis<sup>13</sup>, que uma especialidade farmacêutica é essencialmente similar a uma especialidade original «quando satisfaz os critérios da identidade da composição qualitativa e quantitativa em princípios activos, da identidade da forma farmacêutica e da bioequivalência na condição de não se verificar, à luz dos conhecimentos científicos, que apresenta diferenças significativas em relação à especialidade original no que toca à segurança ou à eficácia».

21. Relativamente ao significado de forma farmacêutica para estes efeitos, o Tribunal de Justiça declarou no acórdão Novartis que «há que ter em conta, para efeitos da determinação da forma farmacêutica de um medicamento, a forma sob a qual este é apresen-

11 — Acórdãos já referidos nas notas 4 e 5.

12 — N.ºs 31 a 37 e parte decisória do acórdão.

13 — N.ºs 28 e 33 do acórdão.

tado e administrado, incluindo a forma física»<sup>14</sup>.

autorizado na Comunidade há pelo menos seis ou dez anos e for comercializado no Estado-Membro a que o pedido diz respeito)<sup>15</sup>.

### O procedimento acelerado combinado

22. Como no caso do procedimento acelerado, a cláusula de salvaguarda permite que se invoquem dados anteriormente apresentados relativamente a um medicamento de referência, mas exige dados integradores adicionais em caso de diferença de utilização terapêutica, de via de administração ou de dosagem entre o produto de referência e o produto novo a que o pedido se refere.

23. No acórdão Novartis, o Tribunal de Justiça decidiu que a cláusula de salvaguarda pode ser utilizada em conjugação com o artigo 10.º, n.º 1, alínea a), i) (se o produto de referência tiver sido autorizado no país onde foi apresentado o pedido e tiver sido obtida autorização do responsável pela sua comercialização), ou com o artigo 10.º, n.º 1, alínea a), iii) (se o produto de referência tiver sido

24. O Tribunal de Justiça decidiu também que, nos termos do procedimento acelerado combinado, em contraste com o procedimento acelerado, o produto para o qual é pedida a autorização nem sempre tem que ser essencialmente similar ao produto de referência.

25. O Tribunal de Justiça observou que, se fosse necessária uma similitude essencial, a cláusula de salvaguarda seria em grande medida inoperante no caso de medicamentos a administrar por vias ou sob dosagens diferentes relativamente aos outros medicamentos comercializados, uma vez que aqueles não são, em geral, bioequivalentes a estes últimos<sup>16</sup>.

26. Por conseguinte, o Tribunal de Justiça decidiu que pode ser apresentado um pedido de AIM ao abrigo da cláusula de salvaguarda,

<sup>15</sup> — N.º 47 e parte decisória do acórdão.

<sup>16</sup> — N.ºs 51 e 52 do acórdão. Dois produtos são bioequivalentes a outro quanto têm a mesma biodisponibilidade, ou seja, quando são absorvidos pelo organismo e transferidos para o ponto de incidência ao mesmo ritmo e na mesma medida.

<sup>14</sup> — N.º 42 e parte decisória do acórdão.

fazendo referência a um medicamento autorizado, desde que o medicamento para o qual é pedida a AIM seja essencialmente similar ao medicamento autorizado, com excepção, se for o caso, de uma ou várias das diferenças indicadas na cláusula de salvaguarda<sup>17</sup>.

Possibilidade de referência a dados apresentados em relação a uma variante do produto original

27. No acórdão Generics, o Tribunal de Justiça decidiu que, ao abrigo do artigo 10.º, n.º 1, alínea a), iii), um novo medicamento essencialmente similar a outro autorizado desde há pelo menos seis ou dez anos na Comunidade e comercializado no Estado-Membro a que o pedido diz respeito pode ser autorizado para todas as formas de dosagem, as doses ou as posologias já autorizadas para o referido produto incluindo as autorizadas há menos de seis ou dez anos<sup>18</sup>.

28. O acórdão Generics tornou claro que, em determinadas circunstâncias, um requerente pode invocar não só os dados apresentados para obter a primeira autorização de um produto de referência, há pelo menos seis ou dez anos, mas também os dados apresentados posteriormente, para obter

nova autorização de uma variante do produto de referência, mesmo que esta última tenha sido requerida nos últimos seis ou dez anos.

29. O acórdão Generics deu origem a interpretações divergentes. Segundo uma delas, o requerente tinha que demonstrar não só que o seu produto era essencialmente similar à variante, mas também que o produto original e a sua variante eram essencialmente similares entre si.

30. O problema desta interpretação era que, dada a definição de similitude essencial adoptada pelo Tribunal de Justiça, vários tipos de variações indicadas no acórdão Generics teriam inevitavelmente como resultado não serem o produto original e a sua variante essencialmente similares.

31. A opinião preponderante entre os responsáveis nacionais e comunitários, como aparece reflectida nas informações aos requerentes, é a de que o acórdão Generics deve ser interpretado no sentido de permitir a referência, pelo requerente de uma AIM para um produto novo ao abrigo do artigo 10.º, n.º 1, alínea a), iii), a dados relativos a uma variante do produto original

17 — N.º 55 e parte decisória do acórdão.

18 — N.ºs 53 e 56 e parte decisória do acórdão.

nas circunstâncias enunciadas nesse acórdão, mesmo que a variante não apresente uma similitude essencial com o produto original, na condição, porém, de o produto novo ser essencialmente similar à variante.

32. No acórdão Novartis, o Tribunal de Justiça teve oportunidade de desenvolver a interpretação que, no acórdão Generics, fez do artigo 10.º, n.º 1, alínea a), iii).

33. Em primeiro lugar, o Tribunal de Justiça esclareceu que a similitude essencial entre o produto original e a variante nem sempre é essencial para remeter para os dados relativos à variante. Caso contrário, as circunstâncias em que a remissão se poderia efectuar limitar-se-iam a novas indicações terapêuticas, em virtude do provável impacto de outros tipos de alteração na biodisponibilidade, que é um dos critérios da similitude essencial<sup>19</sup>.

34. Em segundo lugar, o Tribunal de Justiça retomou o tema dos tipos de variação entre o produto original e a sua variante, que permitem a referência aos dados relativos a esta última.

35. O Tribunal decidiu que o requerente pode basear-se nesses dados se o produto original e a sua variante forem diferentes num dos aspectos identificados na cláusula de salvaguarda, nomeadamente na sua indicação terapêutica, via de administração ou dosagem<sup>20</sup>. O Tribunal de Justiça explicou que:

«tendo em conta a cláusula de salvaguarda, [a variante] constitui um desenvolvimento do medicamento original ou de referência do mesmo modo que um medicamento destinado a uma utilização terapêutica diferente relativamente ao medicamento original ou de referência»<sup>21</sup>.

36. Contudo, o Tribunal de Justiça esclareceu que os critérios explicitamente referidos na cláusula de salvaguarda não são exaustivos e que a variante pode exceder os parâmetros de similitude essencial com o produto original sem, por isso, implicar um período suplementar de exclusividade dos dados.

37. Especificamente, o Tribunal de Justiça declarou que, se os produtos A e B forem essencialmente similares, diferindo apenas na sua biodisponibilidade, um requerente de uma AIM do produto C pode, apesar de

19 — N.ºs 61 a 64 do acórdão.

20 — N.ºs 57 a 59 do acórdão.

21 — N.º 60 do acórdão.

tudo, remeter para os dados relativos ao produto B<sup>22</sup>. O percurso lógico do Tribunal de Justiça foi o seguinte:

«Se o requerente de uma autorização de colocação no mercado do produto C pode [...] remeter para a documentação [...] relativa ao produto B [...] essencialmente similar [ao produto de referência A] com excepção [...] da via de administração ou da dosagem, dado que as diferenças sobre estes dois últimos pontos implicam, geralmente, que os produtos A e B não sejam bioequivalentes [...] deve, por maioria de razão, poder fazer o mesmo quando os produtos A e B apenas se distinguem devido à sua diferente biodisponibilidade, quando a sua via de administração e dosagem se mantêm inalteradas»<sup>23</sup>.

#### *Alterações posteriores à directiva*

38. Embora aprovadas após a época dos factos, vale a pena referir algumas das alterações à directiva introduzidas pela Directiva 2004/27/CE<sup>24</sup>. O n.º 5 do artigo 1.º adita o seguinte parágrafo ao n.º 1 do artigo 6.º da directiva:

«[s]empre que um medicamento tiver obtido uma autorização inicial de introdução no mercado nos termos do primeiro parágrafo, quaisquer dosagens, formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações adicionais, bem como quaisquer alterações e extensões, devem também receber uma autorização nos termos do primeiro parágrafo ou ser incluídas na autorização inicial de introdução no mercado. Considera-se que todas estas autorizações de introdução no mercado fazem parte da mesma autorização de introdução no mercado global, nomeadamente para efeitos da aplicação do n.º 1 do artigo 10.º».

39. O n.º 8 do artigo 1.º da Directiva 2004/27/CE substituiu o texto anterior do artigo 10.º por uma série de novas disposições. O n.º 1 do artigo 10.º passa a conter uma versão revista do procedimento acelerado anteriormente previsto no artigo 10.º, n.º 1, alínea a), iii). O conceito de similitude essencial foi substituído pelo requisito de os requerentes demonstrarem que o seu produto é um genérico de um medicamento de referência autorizado há pelo menos oito anos.

40. Um medicamento genérico está definido no artigo 10.º, n.º 2, alínea b), como «um medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas, a mesma forma farmacêutica que o medicamento de referência e cuja bioequi-

22 — N.º 67 e parte decisória do acórdão.

23 — N.º 66 do acórdão.

24 — Referida na nota 3.

valência com este último tenha sido demonstrada por estudos adequados de biodisponibilidade».

41. O n.º 3 do artigo 10.º da directiva prevê uma variante do procedimento acelerado combinado, dispondo que:

«Nos casos em que o medicamento não esteja abrangido pela definição de medicamento genérico da alínea b) do n.º 2, ou em que a bioequivalência não possa ser demonstrada através de estudos de biodisponibilidade, ou no caso de alterações da ou das substâncias activas, das indicações terapêuticas, da dosagem, da forma farmacêutica ou da via de administração relativamente às do medicamento de referência, os resultados dos ensaios pré-clínicos ou clínicos adequados devem ser apresentados.»

42. Decorre destas alterações que a directiva permite agora explicitamente a autorização de um produto novo que seja o genérico (isto é, essencialmente similar) de uma variante de um produto original autorizado pelo período exigido, mas cuja forma farmacêutica é diferente da do medicamento original. Nos termos artigo 6.º, n.º 1, segundo parágrafo, da directiva, os dados apresentados relativamente à variante devem ser considerados, para efeitos da aplicação do n.º 1 do artigo 10.º da directiva, parte da primeira AIM.

### *Direito nacional*

43. No Reino Unido, a Licensing Authority criada pelo Medicines Act 1968 é a autoridade competente para efeitos da directiva. A Licensing Authority exerce as suas funções administrativas através de uma agência executiva do Department of Health que na época dos factos era a Medicines Control Agency (Agência de Fiscalização dos Medicamentos) (a seguir «MCA»). O Reino Unido exerceu a sua opção, ao abrigo do artigo 10.º, n.º 1, alínea a), iii), de alargar de seis para dez anos o período referido nesta disposição.

### **Matéria de facto**

44. No caso em apreço, a Approved Prescription Services Ltd (a seguir «APS»), uma empresa de medicamentos genéricos com sede no Reino Unido, recorre da decisão da MCA que recusou a apresentação de um pedido de AIM como procedimento acelerado, ao abrigo do artigo 10.º, n.º 1, alínea a), iii), da directiva.

45. Em Outubro de 1999, a APS apresentou à MCA um pedido de AIM para a fluoxetina

líquida 20mg/5 ml, que é o nome genérico de um antidepressivo.

essencialmente similar ao Prozac cápsulas, em virtude da sua forma diferente farmacêutica, e forneceu dados integradores para demonstrar que os medicamentos eram bioequivalentes.

46. A APS baseou-se no procedimento acelerado previsto no artigo 10.º, n.º 1, alínea a), iii), da directiva, alegando que o seu medicamento é essencialmente similar ao Prozac líquido. O Prozac líquido é um medicamento produzido pela empresa de produtos farmacêuticos Eli Lilly e a sua substância activa é a fluoxetina.

49. A MCA entendeu que a APS não podia invocar o Prozac líquido como medicamento de referência para efeitos do artigo 10.º, n.º 1, alínea a), iii), porque no momento da apresentação do pedido da APS ele tinha sido autorizado há menos de dez anos. Por conseguinte, foi pedido à APS que alterasse o seu pedido de forma a mencionar o Prozac cápsulas como produto de referência, primeiro produto com fluoxetina, que tinha sido autorizado há mais de dez anos. Como o Prozac cápsulas não é essencialmente similar à fluoxetina líquida, a APS teria que adoptar o procedimento acelerado combinado e apresentar dados integradores sob a forma de um estudo de bioequivalência comparando os dois tipos de medicamento.

47. No seu pedido, a APS alegou que a data da primeira introdução no mercado do medicamento de referência foi 25 de Novembro de 1988. Esta é a data em que o Prozac em cápsulas foi autorizado no Reino Unido, este constitui o primeiro produto que contém fluoxetina como substância activa a obter tal autorização.

48. O Prozac líquido foi inicialmente autorizado na Comunidade em 14 de Outubro de 1992, na Dinamarca. Aquele medicamento obteve uma AIM no Reino Unido em 28 de Outubro de 1992, na sequência de um pedido da Eli Lilly, segundo o procedimento acelerado combinado, baseado no que viria a ser o artigo 10.º, n.º 1, alínea a), i), e na cláusula de salvaguarda. O produto de referência indicado foi o Prozac cápsulas. A Eli Lilly admitiu que o Prozac líquido não era

#### **Tramitação processual nacional e questões submetidas**

50. A APS solicitou à High Court a fiscalização da legalidade da decisão da MCA que

recusou a apresentação do pedido de AIM para a fluoxetina líquida como pedido acelerado, ao abrigo do artigo 10.º, n.º 1, alínea a), iii), da directiva. Citando o acórdão Generics e as informações aos requerentes, a APS alegou, no tribunal nacional, que podia invocar os dados apresentados em relação ao Prozac líquido.

mente similar» a este na acepção do artigo 10.º, n.º 1, alínea a), iii); e

- 2) a introdução no mercado do medicamento A na Comunidade foi autorizada há mais tempo do que o período de seis/dez anos previsto no artigo 10.º, n.º 1, alínea a), iii); e

51. A High Court decidiu suspender a instância e submeter ao Tribunal de Justiça a seguinte questão:

- 3) a introdução no mercado do medicamento B na Comunidade foi autorizada há menos tempo do que o período de seis/dez anos previsto no artigo 10.º, n.º 1, alínea a), iii)?»

«É válido um pedido de autorização de introdução no mercado de um medicamento C, ao abrigo do artigo 10.º, n.º 1, alínea a), iii), da Directiva 2001/83/CE, quando o pedido vise provar que o medicamento C é essencialmente similar a outro medicamento — o medicamento B —, quando:

- 1) o medicamento B está relacionado com um medicamento original A, na medida em que o primeiro foi autorizado a título de 'extensão de linha' do segundo, mas possui uma forma farmacêutica diferente da do medicamento A ou não é, por outro motivo, «essencial-

52. A referência ao artigo 10.º, n.º 1, alínea a), iii), destina-se presumivelmente a esclarecer que a questão diz respeito apenas ao procedimento acelerado e não ao procedimento acelerado combinado previsto na cláusula de salvaguarda. Do acórdão Novartis decorre claramente que a cláusula de salvaguarda não faz parte do artigo 10.º, n.º 1, alínea a), iii), antes se aplica a todo o artigo 10.º, n.º 1, alínea a).

53. Apresentaram observações escritas ao Tribunal de Justiça a Comissão, a APS, a Eli Lilly, e os Governos dinamarquês, francês, neerlandês e do Reino Unido. A APS, os

Governos dinamarquês e do Reino Unido e a Comissão apresentaram observações na audiência.

do disposto na artigo 10.º, n.º 1, alínea a), iii), tem que demonstrar a similitude essencial desse medicamento com o produto A (o produto original autorizado desde há pelo menos seis ou dez anos) e com o produto B (variante ou extensão de linha do produto A), a fim de poder invocar os dados relativos ao produto B. Segundo esta tese, a resposta à questão submetida deve ser negativa.

## Apreciação

54. Na sequência da audiência tornou-se evidente que as observações apresentadas ao Tribunal de Justiça reflectem três posições distintas.

55. Em primeiro lugar, a APS, a Comissão, a Dinamarca, a França e os Países Baixos alegam que, em apoio de um pedido de AIM do produto C, apresentado nos termos do procedimento acelerado previsto na artigo 10.º, n.º 1, alínea a), iii), pode ser feita referência aos dados relativos a um produto B essencialmente similar, se este for uma forma farmacêutica nova do produto A e se o produto A tiver sido autorizado pelo período exigido de seis a dez anos. Nestas circunstâncias, defendem que se responda afirmativamente à questão submetida.

57. Em terceiro lugar, na audiência, o Governo do Reino Unido modificou a posição à luz do acórdão Novartis. Aceitou ser possível remeter para os dados do produto B, em apoio do pedido relativo ao produto C, não obstante a forma farmacêutica dos produtos A e B ser diferente. No entanto, alegou que o pedido relativo ao produto C teria que ser formulado segundo o procedimento acelerado combinado previsto na cláusula de salvaguarda. Por isso, insistiu em que seja dada uma resposta negativa à questão submetida no caso em apreço, que se enquadra no procedimento acelerado previsto, na época dos factos, no artigo 10.º, n.º 1, alínea a), iii).

56. Em segundo lugar, nas observações escritas, que apresentaram ainda antes da prolação do acórdão Novartis<sup>25</sup>, a Eli Lilly e o Reino Unido alegaram, ao invés, que o requerente de AIM do produto C ao abrigo

58. Entendo que a posição correcta é a da Comissão, da APS, da Dinamarca, da França e dos Países Baixos.

25 — Referido na nota 5.

59. Decorre agora claramente do acórdão Novartis que, em determinadas circunstâncias, é possível remeter para os dados apresentados em relação à variante de um medicamento original, na condição de este ter estado autorizado durante o período estipulado, mesmo que tal não aconteça com a variante<sup>26</sup>. Por isso, a posição assumida pela Eli Lilly e pelo Reino Unido nas suas observações escritas é insustentável.

pode ser feita em suporte do pedido para o produto C se a forma farmacêutica dos produtos A e B for diferente.

62. Essa conclusão parece-me correcta por diversas razões.

60. Ficam por analisar duas questões. A primeira é a de saber se a remissão pode ser feita se a forma farmacêutica dos produtos A e B for diferente. A segunda é a de saber se, como pretendem a APS, a Comissão, a Dinamarca, a França e os Países Baixos, o pedido pode ser formulado nos termos da artigo 10.º, n.º 1, alínea a), iii), ou se, em vez disso, tem que ser apresentado ao abrigo da cláusula de salvaguarda.

63. Em primeiro lugar, não é evidente que exista qualquer diferença entre forma farmacêutica e forma de dosagem, que é especificamente identificada no acórdão Generics como um dos tipos de diferença insuficiente para merecer um período suplementar de exclusividade de dados<sup>27</sup>. A Eli Lilly e a Comissão sustentam que forma de dosagem é a expressão vernácula de forma farmacêutica. As Informações aos Requerentes referem o mesmo<sup>28</sup>. Nestes termos, pode dizer-se que a questão já foi resolvida pelo Tribunal de Justiça no acórdão Generics. A referência do Tribunal de Justiça, nesse caso, à necessidade de similitude essencial deve ser entendida à luz do acórdão Novartis, no sentido de exigir apenas a similitude essencial entre os produtos B e C e não entre os produtos A e B.

61. Todas as partes com excepção da Eli Lilly (que não apresentou novas alegações após a prolação do acórdão Novartis) afirmaram, relativamente à questão anterior, que a referência aos dados relativos ao produto B

26 — Referido na nota 5, n.ºs 61 e 62 do acórdão.

27 — Referido na nota 4; n.º 56 do acórdão.

28 — Volume 2A, capítulo I, secção 4.2.2.

64. Em segundo lugar e, em qualquer caso, desde o acórdão Novartis<sup>29</sup>, é evidente que as categorias de diferenças expressamente identificadas na cláusula de salvaguarda não são as únicas que podem separar os produtos A e B sem excluir a possibilidade de o requerente do produto C remeter para os dados relativos ao produto B.

65. No acórdão Novartis, o Tribunal de Justiça confirmou especificamente a possibilidade de remeter para os dados relativos ao produto B se os produtos A e B não forem bioequivalentes, mesmo que diferença de biodisponibilidade não seja o resultado de uma das alterações indicadas na cláusula de salvaguarda<sup>30</sup>.

66. O Tribunal de Justiça considerou que, se um requerente tem o direito de remeter para dados relativos a uma variante do produto diferente do produto original ou de referência na sua via de administração ou dosagem, dado que as diferenças nestes aspectos implicam geralmente que os produtos A e B não sejam bioequivalentes, deve, *a fortiori*, poder fazer o mesmo quando os produtos A e B apenas se distingam devido à sua diferente biodisponibilidade, quando a sua via de administração e dosagem se mantenhem inalteradas<sup>31</sup>.

67. Parece-me que, como a APS alegou na audiência, o mesmo argumento é aplicável por analogia a uma alteração da forma farmacêutica. Uma alteração da via de administração traduz-se num desenvolvimento do medicamento original ou de referência, de modo que os dados apresentados relativamente a essa variação só podem ser invocados pelo requerente com referência ao medicamento original. Essa alteração implica também normalmente uma alteração da forma farmacêutica. Assim, de acordo com o percurso lógico do Tribunal de Justiça no acórdão Novartis, um requerente deve, *a fortiori*, poder remeter para dados relativos ao produto B quando os produtos A e B apenas se distinguem pelas suas diferentes formas farmacêuticas, mesmo que a sua via de administração se mantenha inalterada.

68. Em terceiro lugar, algumas das partes alegaram que a questão de saber se um produto resultante do desenvolvimento do medicamento de referência é diferente em termos da forma farmacêutica não tem necessariamente qualquer relação com o custo ou a dificuldade representadas por esse desenvolvimento. No acórdão Novartis, o Tribunal de Justiça decidiu que esse factor é relevante para concluir que a similitude essencial entre os produtos A e B nem sempre é indispensável para se poderem invocar os dados relativos ao produto B<sup>32</sup>.

29 — N.ºs 65 e 66 do acórdão.

30 — N.º 67 do acórdão.

31 — N.º 66 do acórdão.

32 — N.º 62 do acórdão.

69. Por último, as informações aos requerentes identificam a forma farmacêutica como um dos tipos de variação que pode existir entre um medicamento original e aquilo que designam como «medicamento de referência» ou «extensão de linha» do medicamento original. Afirmam que esse produto pode ser utilizado por um requerente para invocar a similitude essencial, mesmo que tenha sido autorizado há menos de seis ou dez anos, na condição de o medicamento original ter sido autorizado desde há, pelo menos, esse tempo.

70. Não há dúvidas de que as informações aos requerentes não têm força legal no sentido de não serem, por si sós, juridicamente vinculativas. Nem podem ser utilizadas em apoio de uma posição claramente oposta à da directiva. Contudo, em minha opinião, têm que ter algum peso na interpretação da directiva.

71. Num domínio tecnicamente complexo, parece razoável analisar com cuidado um documento que traduz os pontos de vista harmonizados da Comissão e das autoridades competentes dos Estados-Membros sobre o modo como a legislação comunitária pode efectivamente funcionar. A própria directiva exige que os pedidos sejam apresentados em conformidade com as informações<sup>33</sup>.

72. Além disso, o Tribunal de Justiça sublinhou a importância de assegurar uma aplicação uniforme do regime das AIM em todos os Estados-Membros<sup>34</sup>. As informações aos requerentes têm um papel óbvio e importante a desempenhar neste domínio.

73. Por conseguinte, não surpreende que o Tribunal de Justiça tenha, em várias ocasiões, tido em conta as informações aos requerentes na interpretação da directiva<sup>35</sup>.

74. A única questão que resta abordar é a de saber se é necessário que um requerente que pretenda remeter para os dados relativos ao produto B actue ao abrigo da cláusula de salvaguarda (como sustenta o Reino Unido) ou se o pedido pode ser apresentado nos termos do procedimento acelerado previsto no artigo 10.º, n.º 1, alínea a), iii) (como defendem a APS, a Comissão, a Dinamarca, a França e os Países Baixos).

75. Ao que se afigura, esta questão é de natureza meramente processual. Não penso que o Governo do Reino Unido sugira que sejam de exigir mais dados aos requerentes que pretendam invocar a similitude essencial do seu produto com o produto B, caso

34 — V., por exemplo, acórdão Generics, já referido na nota 4, n.ºs 48 e 50.

35 — V., por exemplo, acórdãos Generics, n.º 31, e Novartis, referido na nota 5, n.º 53.

33 — V. *supra*, n.ºs 14 e 15.

tenham de obedecer à cláusula de salvaguarda. Trata-se antes de uma questão de forma.

cesso Novartis não mencionavam a cláusula de salvaguarda, mas foram formuladas nos termos da disposição que passou a constituir a artigo 10.º, n.º 1, alínea a), iii).

76. Com base na sua interpretação do acórdão Novartis, o Reino Unido defende que a via adequada é a da cláusula de salvaguarda.

80. Além disso, ao discutir essas questões, o Tribunal de Justiça referiu a cláusula de salvaguarda apenas para identificar as categorias de diferença entre os produtos A e B, que permitiriam ao produto B ser legitimamente considerado um desenvolvimento do produto A.

77. É verdade que, no acórdão Novartis, o pedido a que o processo principal dizia respeito foi apresentado nos termos do procedimento acelerado combinado<sup>36</sup>. Também é verdade que, nas passagens relevantes do acórdão, o Tribunal teve em conta no seu raciocínio a cláusula de salvaguarda<sup>37</sup>.

81. A sua análise continha, em contrapartida, uma interpretação do significado de medicamento, na acepção que tem este termo no artigo 10.º, n.º 1, alínea a), iii). O Tribunal de Justiça concluiu que as variantes de um medicamento que diferem nos vários aspectos identificados não são suficientemente distintas desse produto para serem consideradas produtos inteiramente novos, de modo a obterem um período suplementar de exclusividade de dados<sup>38</sup>.

78. Contudo, o raciocínio do Tribunal no processo Novartis relativamente às duas primeiras questões não pode, em minha opinião, ser entendido como limitado à cláusula de salvaguarda.

82. Nestes termos, nada na análise do Tribunal de Justiça no acórdão Novartis

79. Note-se que as duas primeiras questões submetidas ao Tribunal de Justiça no pro-

36 — N.º 16 do acórdão.

37 — N.º 60 do acórdão.

38 — N.º 60 do acórdão.

sugere que ela se aplica somente a pedidos apresentados nos termos da cláusula de salvaguarda.

apresentados a uma autoridade há pelo menos seis ou dez anos. É antes o *produto* que tem de ter estado autorizado desde há pelo menos esse tempo.

83. Na verdade, há boas razões contra a exigência de que um pedido relativo ao produto C tenha que ser apresentado ao abrigo da cláusula de salvaguarda. A cláusula de salvaguarda funciona nos casos em que são necessários dados integradores, devido a uma diferença entre o produto novo e o produto ou produtos anteriores para cujos dados se remete. Se o produto C invocar similitude essencial com o produto B, que é uma variante do produto A, não são necessários dados suplementares. Por conseguinte, não é necessário invocar a cláusula de salvaguarda.

86. Note-se que a abordagem que aqui adoptei chega a um resultado agora expressamente exigido pela directiva com as recentes alterações que lhe foram introduzidas<sup>39</sup>. É claro que as versões anteriores da directiva têm que ser interpretadas independentemente desses desenvolvimentos posteriores. Apesar disso, congratulo-me com o facto de a interpretação das disposições anteriores que proponho ter sido recentemente confirmada pelo legislador comunitário.

84. Em meu entender, a interpretação que o Tribunal de Justiça faz da artigo 10.º, n.º 1, alínea a), iii), está perfeitamente de acordo com o texto desta disposição. Um requerente tem de demonstrar simultaneamente a similitude essencial com uma ou outra forma do medicamento de referência e o facto de o produto em questão está autorizado na Comunidade desde há pelo menos seis ou dez anos.

87. Por todas as razões expostas, entendo que o requerente que pede a autorização para o produto C deve poder remeter, ao abrigo do artigo 10.º, n.º 1, alínea a), iii), para os dados apresentados em apoio de um produto B essencialmente similar, que, por sua vez, é um desenvolvimento de um outro produto A, autorizado durante o período estipulado, mas cuja forma farmacêutica é diferente da do produto A.

85. A artigo 10.º, n.º 1, alínea a), iii), não exige que os dados a que é feita referência em apoio de um pedido tenham que ter sido

39 — V. *supra*, n.ºs 38 a 42.

## Conclusão

88. Face ao que antecede, proponho que seja dada a seguinte resposta à questão prejudicial submetida pela High Court of England and Wales (Queen's Bench Division):

«Um pedido de autorização de introdução no mercado de um medicamento C pode ser apresentado ao abrigo do artigo 10.º, n.º 1, alínea a), iii), da Directiva 2001/83/CE, sem necessidade de apresentar dados suplementares nos termos do último parágrafo do artigo 10.º, n.º 1, alínea a), quando o pedido vise demonstrar que o novo produto (produto C) é essencialmente similar a outro (produto B) quando:

- o produto B é uma nova forma farmacêutica de outro (produto A) sem ser essencialmente similar ao produto A na acepção do artigo 10.º, n.º 1, alínea a), iii); e
  
- o produto A, mas não o produto B, foi autorizado para introdução no mercado da Comunidade durante, pelo menos, o período de seis/dez anos previsto no artigo 10.º, n.º 1, alínea a), iii).»