

CONCLUSIE VAN ADVOCaat-GENERAAL

F. G. JACOBS

van 23 januari 2003¹

1. In de onderhavige zaak worden door de Court of Appeal (England & Wales) (Civil Division) (Verenigd Koninkrijk) zes prejudiciële vragen aan het Hof van Justitie voorgelegd betreffende de voorwaarden waaraan ingevolge het gemeenschapsrecht dient te worden voldaan voordat de bevoegde overheidsinstantie in een lidstaat vergunning kan verlenen voor het in de handel brengen van een geneesmiddel in die lidstaat.

2. Het gaat in deze procedure in het bijzonder om drie belangrijke punten in verband met artikel 4 van richtlijn 65/65/EEG van de Raad van 26 januari 1965 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake geneesmiddelen (hierna: „richtlijn”)², zoals gewijzigd bij richtlijn 87/21/EEG van de Raad van 22 december 1986³. Aan de hand van deze drie punten kan het Hof zijn in de zaak Generics (UK) e.a.⁴ ontwikkelde uitlegging van artikel 4 nader uitwerken. Het

eerste punt betreft de omstandigheden waarin een nationale bevoegde instantie voor haar beslissing op een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van een geneesmiddel krachtens artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a-iii (hierna: „punt 8, sub a-iii”)⁵, gebruik mag maken van gegevens die haar door een andere aanvrager zijn verstrekt met betrekking tot een ander product dat binnen de in die bepaling voorziene periode van zes of tien jaar is toegelaten. Het tweede punt betreft de vraag of het voor het verkrijgen van een vergunning voor een nieuw product op basis van een aanvraag krachtens „het voorbehoud” vervat in artikel 4, punt 8, sub a, laatste alinea (hierna: „voorbehoud”), juncto artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a-i (hierna: „punt 8, sub a-i”) of punt 8, sub a-iii, noodzakelijk is de wezenlijke gelijkwaardigheid van het nieuwe product aan het laatstgenoemde bepalingen aangegeven referentieproduct aan te tonen. Het derde punt heeft betrekking op de omstandigheden waarin een bepaald product, in de zin van punt 8, sub a-i, en a-iii, „in wezen gelijkwaardig” is te achten aan een ander product.

1 — Oorspronkelijke taal: Engels.

2 — PB 1965, 22, blz. 369

3 — PB 1987, L 15, blz. 36

4 — Arrest van 3 december 1998 (C-368/96, Jurispr. blz. I-7967).

5 — Oorspronkelijk was dit de tweede alinea van artikel 4; het werd de derde alinea door een wijziging bij artikel 1, lid 2, van richtlijn 93/39/EEG van de Raad van 14 juni 1993, PB 1993, L 214, blz.

Het rechtskader

3. Gezien de evidente behoefte aan regeling van het in de handel brengen van geneesmiddelen vanuit het oogpunt van de volksgezondheid en ter vermindering van de belemmeringen van het vrije verkeer van deze producten binnen de Gemeenschap als gevolg van verschillen tussen nationale toezichtsystemen, zijn door de gemeenschapsinstellingen tal van regels vastgesteld om het toezicht op het in de handel brengen van geneesmiddelen te harmoniseren.

4. De voornaamste methode om vast te stellen of een geneesmiddel voldoet aan de vereisten in verband met de bescherming van de volksgezondheid, is de vergunning voor het in de handel brengen (hierna ook: „VHB”). Er zijn twee van dit soort vergunningen: vergunningen voor de gehele Gemeenschap⁶ en nationale vergunningen.

5. In deze zaak gaat het uitsluitend om de communautaire regelgeving voor nationale vergunningen, die ten tijde van de feiten van het hoofdgeding⁷ voornamelijk was vastgelegd in hoofdstuk II van richtlijn 65/65/

EEG in haar — in het bijzonder bij richtlijn 87/21/EEG — gewijzigde versie. In artikel 3 van de richtlijn is bepaald dat een geneesmiddel, bij gebreke van een communautaire vergunning, in een lidstaat slechts in de handel mag worden gebracht indien door de bevoegde instantie van deze lidstaat daartoe tevoren een vergunning is afgegeven.

6. In artikel 4 staat precies vermeld, welke procedure dient te worden gevolgd en welke documentatie en informatie moet worden overgelegd om van de bevoegde autoriteit in een lidstaat een VHB te kunnen verkrijgen. In feite voorziet dit artikel in een aantal verschillende procedures voor het verkrijgen van een nationale VHB. In de integrale procedure dienen volgens artikel 4, derde alinea, punt 8 (hierna: „punt 8”) bij een VHB-aanvraag de resultaten te worden gevoegd van proeven:

„— van fysisch-chemische, biologische of microbiologische aard;

— van farmacologische en toxicologische aard;

— van klinische aard”.

7. Artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a (hierna: „punt 8, sub a”), voorziet in een alternatieve, verkorte procedure, waarbij

⁶ — De gemeenschapsvergunningen zijn geregeld in verordening (EEG) nr. 2309/93 van de Raad van 22 juli 1993 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen voor en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling (PB 1993, L 214, blz. 1).

⁷ — Met ingang van 18 december 2001 is het wettelijk kader voor geneesmiddelen in de Gemeenschap gecodificeerd en geconsolideerd in richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik, PB 2001, L 311, blz. 67.

een aanvrager in bepaalde, nader genoemde omstandigheden ontheven kan worden van de — in beginsel ingevolge punt 8 op hem rustende — verplichting om de resultaten over te leggen van farmacologische en toxicologische tests en klinische proeven, en in plaats daarvan kan verwijzen naar gegevens die zijn verstrekt voor een ander „referentie”-product dat al is toegelaten. De verplichting om volledige gegevens te verstrekken betreffende de fysisch-chemische aard van het product blijft onverkort gelden. Om gebruik te kunnen maken van de „verkorte procedure” dient een aanvrager aan te tonen:

„i) hetzij dat de farmaceutische specialiteit in wezen gelijkwaardig is aan een product dat in het land waarop de aanvraag betrekking heeft, is toegelaten en dat diegene die voor het in de handel brengen van de oorspronkelijke specialiteit verantwoordelijk is, erin heeft toegestemd dat, met het oog op de betrokken aanvraag, naar de farmacologische, toxicologische en klinische documentatie kan worden verwezen die zich in het dossier van de oorspronkelijke specialiteit bevindt;

[...]

iii) hetzij dat de farmaceutische specialiteit in wezen gelijkwaardig is aan een product dat al minstens zes jaar volgens de geldende communautaire bepalingen in de Gemeenschap is toegelaten en dat in de lidstaat waarop de aanvraag betrekking heeft in de handel

wordt gebracht; [...] een lidstaat [kan] deze periode [...] tot 10 jaar verlengen bij één enkel besluit dat betrekking heeft op alle op zijn grondgebied in de handel gebrachte producten, als die staat zulks om redenen van volksgezondheid noodzakelijk acht [...]”.

8. De laatste alinea van punt 8, sub a, verbindt het volgende voorbehoud aan de in deze bepaling voorziene verkorte procedure:

„Evenwel dienen, in de gevallen waarin de farmaceutische specialiteit bestemd is voor een ander therapeutisch gebruik of dient te worden toegediend langs andere wegen dan wel in andere doses dan de andere in de handel zijnde geneesmiddelen, de resultaten van geëigende farmacologische, toxicologische en/of klinische proeven te worden verschaft.”

9. Door dit voorbehoud staat aanvragers dus nog een extra procedure ter beschikking voor het aanvragen van een VHB. Deze procedure wordt veelal aangeduid — zoals ik hierna ook zal doen — als de „hybride verkorte procedure”.

10. Bij deze procedure kan de aanvrager volstaan met het overleggen van alleen die resultaten van farmacologische, toxicologische en klinische tests en proeven die daartoe, in het licht van het verschil in therapeutisch gebruik, de toedieningsweg of

de dosering tussen zijn product en de andere in de handel zijnde geneesmiddelen, geëigend zijn. Voor het overige vermeldt hij de gegevens betreffende het referentieproduct, dat conform het bepaalde in punt 8, sub a-i, of a-iii, gespecificeerd dient te worden.

11. De hybride verkorte procedure is derhalve een tussenvorm tussen de verkorte en de normale procedure, gezien vanuit het oogpunt van de bewijslast van de aanvrager. De nieuwe gegevens die een aanvrager in de hybride verkorte procedure dient te verstrekken, worden overbruggingsgegevens genoemd.

12. Nadere aanwijzingen betreffende de aard van de tests en proeven die in de verschillende, in artikel 4 van de richtlijn voorziene procedures worden vereist, staan vermeld in de bijlage bij richtlijn 75/318/EEG van de Raad van 20 mei 1975 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de lidstaten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op farmaceutische specialiteiten⁸, zoals gewijzigd bij richtlijn 91/507/EEG van de Commissie van 19 juli 1991⁹. Volgens de bijlage bij richtlijn 75/318/EEG dienen met betrekking tot de gegevens en bescheiden waarvan een VHB-aanvraag vergezeld moet gaan, de richtsnoeren in acht te worden genomen die door de Europese Commissie zijn gepubliceerd in „Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Gemeenschap”, deel II

(de „Mededeling aan aanvragers van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor menselijk gebruik in de lidstaten van de Europese Gemeenschap”) en deel III („Richtsnoeren van de Gemeenschap”).

13. In de Mededeling aan aanvragers, editie 1993 (deel 2A, punt 3.3) wordt de hybride verkorte procedure als volgt toegelicht:

„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, toxicological and clinical trials, [the proviso] requires results of appropriate pharmacological and toxicological tests and/or appropriate clinical trials” („Na 6 of 10 jaar kennis en ervaring met een geneesmiddel zou het op ethische en wetenschappelijke gronden ongepast zijn om van een tweede aanvrager te eisen dat hij alle tests, onderzoeken en proeven herhaalt, die bij de autoriteiten reeds bekend zijn. Ten aanzien van een geneesmiddel dat niet aan de strikte vereisten van wezenlijke gelijkwaardigheid voldoet en dat derhalve niet kan profiteren van de vrijstelling van het verschaffen van de resultaten van farmacologische, toxicologische en klinische proeven, vereist de tweede paragraaf van artikel 4, lid 8, sub a-iii, de resultaten van geëigende farmacologische, toxicologische en/of klinische proeven”).

8 — PB L 147, blz. 1.

9 — PB L 270, blz. 32.

Deze passage is echter in latere uitgaven van de Mededeling aan aanvragers komen te vervallen.

14. De doelstellingen die aan artikel 4 ten grondslag liggen, zijn verwoord in de considerans van de richtlijn en in die van richtlijn 87/21, waarbij de verkorte procedures in hun huidige vorm zijn ingevoerd. Uit de eerste overweging van de considerans van de richtlijn blijkt dat de voornaamste doelstelling van alle regelingen op het gebied van vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen de bescherming van de volksgezondheid is. Blijkens de tweede en de vierde overweging van de considerans van richtlijn 87/21 is het bepaalde in punt 8, sub a-iii, tevens bedoeld om ervoor te zorgen dat innoverende ondernemingen niet worden benadeeld en proeven op mens of dier niet zonder dwingende noodzaak worden herhaald.

15. Ingevolge artikel 5 van de richtlijn moet een VHB-aanvraag worden afgewezen „wanneer na verificatie van de in artikel 4 vermelde gegevens en bescheiden blijkt dat de specialiteit bij normaal gebruik schadelijk is of dat de therapeutische werking van de specialiteit ontbreekt of door de aanvrager onvoldoende wordt gemotiveerd, dan wel dat de specialiteit niet de opgegeven kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling bezit”. De vergunning moet eveneens worden geweigerd „wanneer de tot staving van de aanvraag verstrekte bescheiden en gegevens niet in overeenstemming zijn met de bepalingen van artikel 4”.

16. Ingevolge bijlage II bij verordening (EG) nr. 541/95 van de Commissie van 10 maart 1995 betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van een door een bevoegde instantie van een lidstaat verleende vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen¹⁰, worden bepaalde, op een lijst in die bijlage vermelde veranderingen in een VHB geacht de voorwaarden van die vergunning ingrijpend te wijzigen en bijgevolg een aanvraag tot wijziging van de voorwaarden van de vergunning noodzakelijk te maken. De wijzigingen die in deze bijlage zijn aangegeven ten aanzien van geneesmiddelen voor menselijk gebruik, betreffende wijzigingen in de werkzame stof(fen) van een product, wijzigingen in de therapeutische indicaties en wijzigingen in de dosis, de farmaceutische vorm en de toedieningsweg.

17. In het Verenigd Koninkrijk is het bij de Medicines Act 1968 (wet van 1968 op de geneesmiddelenvoorziening) voor het verlenen van vergunningen opgerichte lichaam, de Licensing Authority, aangewezen als de bevoegde instantie voor de toepassing van de richtlijn. Administratief worden de bevoegdheden ervan uitgeoefend door de Medicines Control Agency, een uitvoerend orgaan van het Ministerie van Volksgezondheid (hierna: „MCA”). Het MCA is ook het orgaan dat namens de Licensing Authority de aanvragen voor VHB's behandelt. Aan artikel 4, punt 8, is in het Verenigd Koninkrijk uitvoering gegeven

¹⁰ — PB I. 55, blz. 7.

bij de Medicines for Human Use (Marketing Authorisations etc.) Regulations 1994. Gebruik makend van de in artikel 4, punt 8, sub a-iii, aan de lidstaten verleende bevoegdheid heeft het Verenigd Koninkrijk bij Regulation 4(6) de in die bepaling genoemde periode van zes op tien jaar gesteld.

18. Het Hof van Justitie is eerder verzocht zich uit te spreken over de uitlegging van artikel 4, punt 8, in de zaak Generics (UK) e.a.¹¹. Daarin had een aantal farmaceutische ondernemingen beroep ingesteld tegen de beslissingspraktijk van het MCA in verband met vergunningaanvragen voor het in de handel brengen van generica van bestaande geneesmiddelen ingediend krachtens genoemde bepaling. Het MCA gaf niet alleen vergunningen af voor de indicaties, doseringsschema's, doseringssterktes of doseringsvormen die reeds ten minste tien jaar voor het referentieproduct waren toegelaten, maar ook voor recenter toegelaten aanvullingen of wijzigingen. Het weigerde de vergunning voor een generiek product slechts, wanneer de aanvullingen of wijzigingen als een belangrijke therapeutische innovatie te beschouwen waren, waarvoor ingevolge bijlage II bij verordening nr. 541/95 een nieuwe aanvraag voor een handelsvergunning behoorde te worden ingediend

19. De High Court heeft het Hof in die zaak diverse prejudiciële vragen voorgelegd over de omstandigheden waarin twee producten wezenlijk gelijkwaardig te achten waren in de zin van punt 8, sub a, en over de omvang van de vergunning die een bevoegde autoriteit mocht afgeven bij aanvragen volgens de procedure van punt 8, sub a-iii.

20. Het Hof heeft met betrekking tot de betekenis van de wezenlijke gelijkwaardigheid uitgemaakt dat een geneesmiddel wezenlijk gelijkwaardig is aan een ander middel, „wanneer het voldoet aan de criteria van dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aan werkzame bestanddelen, dezelfde farmaceutische vorm en biologische equivalentie, mits [het], gelet op de wetenschappelijke inzichten, niet aanzienlijk blijkt te verschillen van de oorspronkelijke specialiteit wat de veiligheid of doeltreffendheid betreft”.

21. Twee producten, zo verklaarde het Hof, zijn biologisch equivalent wanneer het equivalente of alternatieve farmaceutische producten betreft en zij wat hun biologische beschikbaarheid betreft (dit is de snelheid en de mate waarin zij in het lichaam worden opgenomen en beschikbaar worden op de plaats waar hun voornaamste werkzaamheid op is gericht) na toediening in dezelfde molaire dosis dermate gelijkwaardig zijn, dat zij in wezen dezelfde effecten hebben, wat betreft zowel de doeltreffendheid als de veiligheid ervan¹².

22. Ten aanzien van de omvang van een vergunning die op een aanvraag ingediend krachtens de verkorte procedure voorzien in punt 8, sub a-iii, kan worden verleend, is door het Hof beslist dat een farmaceutische specialiteit die in wezen gelijkwaardig is aan een product dat al minstens zes of tien jaar in de Gemeenschap is toegelaten en dat in de lidstaat waarop de aanvraag betrekking

11 — Reeds aangehaald in voetnoot 4.

12 — Punt 31 van het arrest.

heeft in de handel wordt gebracht, volgens die bepaling kan worden toegelaten voor alle voor het referentieproduct reeds toegelaten therapeutische indicaties, doseringsvormen, doseringssterktes en doseringsschema's, ook indien deze nog geen zes of tien jaar zijn toegelaten.

De feiten

23. In deze zaak betwist Novartis Pharmaceuticals Ltd (hierna: „Novartis”) de geldigheid van VHB's die door het MCA aan SangStat UK Ltd, eveneens een farmaceutische onderneming, en Imtix-SangStat UK Ltd, distributeur van SangStat in het Verenigd Koninkrijk, zijn afgegeven voor twee geneesmiddelen, SangCya Oral Solution en Acceptine Oral Solution (in het kader van deze procedure als identiek te beschouwen en hierna tezamen aangeduid als SangCya).

24. SangCya concurreert op de markt met twee door Novartis in de handel gebrachte producten, Sandimmune en Neoral. Het zijn alle drie afweeronderdrukkende middelen die alle hetzelfde werkzame bestanddeel, ciclosporine, bevatten, dat wordt gebruikt om afstoting van organen en weefsel tegen te gaan bij patiënten die een transplantatie hebben ondergaan, en bij de behandeling van een aantal auto-immuunziektes.

25. Deze producten worden alle drie oraal toegediend, in de vorm van een oplossing.

Er zijn echter verschillen tussen het eerste product van Novartis, Sandimmune, haar tweede product, Neoral, en de SangCya-producten van SangStat. Zij reageren verschillend wanneer zij worden opgelost voor toediening aan de patiënt. In een waterig milieu vormt Sandimmune een macro-emulsie, terwijl Neoral een micro-emulsie vormt en SangCya een proces van nano-dispersie ondergaat. Deze drie producten zijn bijgevolg niet bio-equivalent: hun bio-disponibiliteit is verschillend, dat wil zeggen, de snelheid en de mate waarin zij in het lichaam worden opgenomen en beschikbaar worden op de plaats waar hun voornaamste werkzaamheid op is gericht. Dit is van belang omdat ciclosporine een smalle therapeutische index heeft. Bij over- of onderdosering is het niet naar behoren werkzaam en kan het schadelijk zijn voor de gezondheid. Daarom moet de ciclosporine-bloedspiegel van een patiënt steeds worden gecontroleerd en dient de dosering zo nodig te worden aangepast.

26. Sandimmune is het eerste ciclosporine-product dat in de Europese Unie werd toegelaten. Het is in 1983 in het Verenigd Koninkrijk goedgekeurd na overlegging door Sandoz Pharmaceuticals (UK) Ltd, thans Novartis, van het volledige dossier met informatie, als voorgeschreven in de integrale procedure.

27. Neoral is in de Europese Unie voor het eerst in de handel toegelaten in 1994 in Duitsland. In het Verenigd Koninkrijk is in 1995 een handelsvergunning afgegeven, kennelijk na een hybride verkorte procedure overeenkomstig artikel 4, punt 8, sub a-i, juncto het voorbehoud, waarbij Sandimmune als referentieproduct is gebruikt.

Deze aanvraag was dus deels gebaseerd op gegevens die bij de aanvraag voor Sandimmune waren aangeboden — waarvoor toestemming was verleend (door Novartis, als verantwoordelijke voor de ontwikkeling van Sandimmune, aan zichzelf, als onderneming die Neoral ontwikkeld had) — en deels op overbruggingsgegevens die speciaal op Neoral betrekking hadden. Tijdens de behandeling van de vergunningaanvraag heeft Novartis — nadat een aantal malen overleg had plaatsgehad tussen Novartis en het MCA, waarin het MCA Novartis duidelijk had gemaakt dat alleen een vergunning zou worden afgegeven als gegevens over langlopende klinische tests werden overgelegd — nog extra klinische tests gedaan om uitvoerigere overbruggingsgegevens te kunnen overleggen. Neoral is vervolgens goedgekeurd voor alle reeds voor Sandimmune geldende indicaties en het is in 1997 bovendien goedgekeurd voor een reeks andere indicaties. Sandimmune is nog steeds in de handel in het Verenigd Koninkrijk, maar het maakt, in vergelijking met Neoral, slechts een klein percentage uit van de totale ciclosporinemarkt.

28. De vergunningen voor SangCya waarom het in deze zaak gaat, zijn ook afgegeven op basis van de hybride verkorte procedure van punt 8, sub a-iii, juncto het voorbehoud. Het door SangStat bij haar aanvraag gehanteerde referentieproduct was Sandimmune, dat toen al sinds meer dan 10 jaar was toegelaten.

29. In januari 1999 heeft het MCA VHB's afgegeven voor SangCya. Het achtte de wezenlijke gelijkwaardigheid van SangCya aan Sandimmune bewezen. Het baseerde zich daarbij echter niet uitsluitend op de door Novartis met betrekking tot Sandimmune verstrekte gegevens, maar mede op de gegevens die Novartis vijf jaar eerder voor Neoral had overgelegd. Het MCA heeft SangStat niet gevraagd extra of uitvoeriger overbruggingsgegevens betreffende SangCya over te leggen, zoals Novartis die destijds had moeten verstrekken met betrekking tot Neoral.

De nationale procedure en de prejudiciële vragen

30. Novartis heeft in het Verenigd Koninkrijk beroep ingesteld, strekkende tot vernietiging van de besluiten van het MCA tot toelating van SangCya, aangezien deze op een of meer van de volgende drie gronden in strijd zouden zijn met het gemeenschapsrecht. Novartis heeft om te beginnen aangevoerd dat het MCA niet bevoegd was om in een procedure krachtens punt 8, sub a-iii, gegevens verstrekt voor Neoral in aanmerking te nemen voordat Neoral minstens tien jaar in de EU was toegelaten (het punt van de verwijzing). In de tweede plaats heeft zij aangevoerd dat het MCA niet bevoegd was te bepalen dat SangCya wezenlijk gelijkwaardig was aan Sandimmune en dat het SangStat daarom niet had mogen ontslaan van de verplichting aan te tonen dat haar product, ondanks het ontbreken van bio-equivalentie met Sandimmune, veilig was (het punt van de wezenlijke gelijkwaardig-

heid). En in de derde plaats heeft zij aangevoerd dat de litigieuze besluiten, zelfs al zouden zij anderszins rechtmatig zijn, niet in stand kunnen blijven omdat zij inbreuk maken op het algemene non-discriminatiebeginsel, dat inhoudt dat gelijke gevallen (in casu de beoordeling van Neoral en SangCya) niet ongelijk mogen worden behandeld wat betreft de voor een vergunning te verstrekken gegevens, behoudens in geval dat onderscheid objectief gerechtvaardigd is (het punt van de non-discriminatie).

31. Het beroep is door de rechter in eerste aanleg afgewezen. In hoger beroep heeft de Court of Appeal (England & Wales) (Civil Division) echter besloten de behandeling van de zaak te schorsen en het Hof van Justitie een aantal prejudiciële vragen te stellen. De twee eerste vragen, die het punt van de verwijzing betreffen, luiden als volgt:

„1) Mag een nationale bevoegde instantie bij de behandeling van een aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van een nieuw product (C) krachtens artikel 4, punt 8, sub a-iii, van richtlijn 65/65 onder verwijzing naar een meer dan zes/tien jaar geleden toegelaten product (A), zonder toestemming van degene die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen, verwijzen naar gegevens die zijn verstrekt ter ondersteuning van een product (B) dat minder dan zes/tien jaar geleden is toegelaten?

2) Zo ja, is dan een dergelijke verwijzing toelaatbaar indien:

- a) product B is toegelaten volgens de verkorte, hybride procedure van artikel 4, punt 8, sub a, onder verwijzing naar product A; en
- b) de gegevens waarnaar wordt verwezen bestaan in klinische proeven waarvan de nationale bevoegde instantie had aangegeven dat zij noodzakelijk waren voor het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen en die waren verstrekt om aan te tonen dat product B, hoewel de biodisponibiliteit ervan hoger is dan die van product A bij toediening in dezelfde dosering, veilig is?”

32. Met betrekking tot de eerste van deze twee vragen merkt de Court of Appeal in de verwijzingsbeschikking op dat een bevoegde autoriteit ingevolge artikel 5 van de richtlijn bij haar beslissing op een vergunningaanvraag tegelijkertijd moet beoordelen of het geneesmiddel veilig en werkzaam is en of de aanvrager alle ingevolge artikel 4 van de richtlijn vereiste gegevens en bescheiden heeft overgelegd. Naar het oordeel van de Court of Appeal dient de bevoegde instantie de vrijheid te hebben bij haar onderzoek van deze aspecten alle gegevens in beschouwing te nemen waarover zij beschikt, ongeacht hun herkomst. Derhalve verzoekt de Court of Appeal het Hof om, indien het hiermee eens kan zijn, er in het antwoord op de eerste prejudiciële vraag op te wijzen dat beperkingen van de gegevens waarop de autoriteit zich mag baseren, uitsluitend het laatste onderdeel van artikel 5 kunnen betreffen.

33. De derde vraag betreft de juiste uitlegging van het voorbehoud; zij luidt als volgt:

vorm van een tot respectievelijk macro-emulsie, micro-emulsie en nano-dispersie verdunde oplossing worden toegediend?”

„3) a) Is de slotparagraaf van artikel 4, punt 8, sub a, van richtlijn 65/65 („het voorbehoud”) alleen van toepassing op aanvragen ingediend krachtens artikel 4, punt 8, sub a-iii, of ook op aanvragen die krachtens artikel 4, punt 8, sub a-i zijn ingediend?

b) Is wezenlijke gelijkwaardigheid een vereiste voor een beroep op het voorbehoud?”

35. De zesde en laatste vraag betreft het punt van de non-discriminatie; hierin wordt gevraagd of het verenigbaar is met het algemene beginsel van non-discriminatie, dat een nationale bevoegde instantie met betrekking tot hybride aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen krachtens artikel 4, punt 8, sub a, van richtlijn 65/65, gebaseerd op een verwijzing naar product A, voor het in de handel brengen van twee producten die geen van beide bio-equivalent zijn aan product A:

34. Met de vierde en de vijfde vraag wordt getracht duidelijkheid te verkrijgen over de betekenis van het begrip wezenlijke gelijkwaardigheid:

„4) Kunnen producten in wezen gelijkwaardig zijn in het kader van artikel 4, punt 8, sub a-i en a-iii, van richtlijn 65/65 wanneer zij niet bio-equivalent zijn, en zo ja, in welke omstandigheden?

„i) erop wijst, dat voor het verkrijgen van een vergunning voor het in de handel brengen van product B, de betrokken aanvraag vergezeld moet gaan van volledige klinische gegevens als bedoeld in deel 4 F van de bijlage bij richtlijn 75/318/EEG; maar

ii) na de ter ondersteuning van product B verstrekte gegevens in aanmerking te hebben genomen, een vergunning verleent voor het in de handel brengen van product C, wanneer die aanvraag wordt ondersteund door testresultaten die niet voldoen aan de vereisten van deel 4 F van de bijlage bij richtlijn 75/318/EEG.”

5) Wat is de betekenis van het begrip „farmaceutische vorm”, zoals door het Hof gebruikt in het arrest Generics? Meer in het bijzonder: hebben twee producten dezelfde farmaceutische vorm wanneer zij aan de patiënt in de

36. Bij het Hof zijn schriftelijke opmerkingen ingekomen van Novartis, SangStat, de regering van het Verenigd Koninkrijk, de Franse regering, de Deense en de Portugese regering alsmede de Commissie. Novartis, SangStat, de regering van het Verenigd Koninkrijk, de Deense en de Nederlandse regering alsmede de Commissie hebben nog mondelinge opmerkingen gemaakt.

38. In de ingediende opmerkingen wordt eenstemmig verdedigd dat een bevoegde autoriteit bij haar beoordeling van de veiligheid en de doeltreffendheid van een geneesmiddel alle gegevens mag betrekken waarover zij beschikt, ongeacht hun herkomst. De verschillende, in de opmerkingen naar voren gebrachte benaderingen sluiten wat dit betreft alle aan bij de primaire doelstelling van de richtlijn, de bescherming van de volksgezondheid.

Beoordeling

De eerste en de tweede vraag — De verwijzing

37. Het punt dat in de eerste twee vragen aan de orde wordt gesteld is: wanneer mag een bevoegde autoriteit, voorzover zij dit al mag, bij het onderzoek van een vergunningaanvraag voor een nieuw product (product C), ingediend krachtens artikel 4, punt 8, sub a, van richtlijn 65/65, waarbij als referentieproduct een al minstens gedurende de in punt 8, sub a-iii, vermelde periode van zes of tien jaar toegelaten product (product A) wordt gehanteerd, gegevens in aanmerking nemen die zijn verstrekt voor een ander, minder dan zes of tien jaar geleden op de markt toegelaten product (product B), zonder toestemming van degene die dit product in de handel heeft gebracht.

39. Daarentegen lopen de meningen uiteen met betrekking tot de vraag of, zoals de Court of Appeal in haar verwijzingsbeschikking opwerpt, de bevoegde autoriteit ook dient te beoordelen of de aanvrager voldoende materiaal heeft overgelegd ten bewijze dat het product veilig en werkzaam is, gelet op de in artikel 4 gestelde vereisten, en, zo ja, of de bevoegde autoriteit alsdan gegevens in haar overwegingen mag betrekken die voor product B zijn verstrekt. Er kunnen ten aanzien hiervan drie benaderingen worden onderscheiden.

40. In de eerste, door de regering van het Verenigd Koninkrijk verdedigde benadering heeft een bevoegde autoriteit bij haar beslissing over de afgifte van een handelsvergunning de genoegzaamheid van het bewijs dat ter ondersteuning van de aanvraag is overgelegd niet te onderzoeken, zulks omdat, aldus het Verenigd Koninkrijk, van de deskundigen die de beoordeling voor de bevoegde autoriteit uitvoeren, niet in redelijkheid kan worden verwacht dat zij, nadat zij alle beschikbare gegevens hebben gebruikt om vast te stellen of een product veilig en werkzaam is, deze gegevens vervolgens weer vergeten wanneer zij moeten bepalen of de veiligheid en doeltreffendheid door de aanvrager zelf voldoende is aangetoond.

41. Volgens het Verenigd Koninkrijk mag een bevoegde autoriteit de toelating van product C derhalve baseren op gegevens die zijn verstrekt met betrekking tot product B, een conclusie die zowel in overeenstemming is met de hoofddoelstelling van de richtlijn, de bescherming van de volksgezondheid, als met het doel overbodige proeven op mens en dier zoveel mogelijk te beperken. De eerste en de tweede vraag zouden volgens de regering van het Verenigd Koninkrijk dan ook bevestigend beantwoord dienen te worden.

42. In de tweede benadering, voorgestaan door Novartis, dient de bevoegde autoriteit de genoegzaamheid van het door de aanvrager overgelegde bewijs te beoordelen, waarbij zij echter niet mag verwijzen naar gegevens die zijn verstrekt voor product B, althans, subsidiair, uitsluitend in geval product A en B wezenlijk gelijkwaardig zijn.

43. Novartis stelt primair dat een dergelijke verwijzing nooit is toegestaan, aangezien dit in strijd zou zijn met de formulering van punt 8, sub a-iii, dat slechts voorziet in het gebruik van gegevens van een al minstens zes of tien jaar toegelaten referentieproduct, en omdat zulks zich bovendien slecht zou verdragen met het evenwicht tussen de aan de richtlijn ten grondslag liggende doelstellingen, meer bepaald met het doel dat dient te worden voorkomen dat innoverende ondernemingen worden benadeeld. Novartis stelt daarom dat de eerste vraag ontkennend beantwoord behoort te worden, met als gevolg dat de tweede vraag niet aan de orde is.

44. Novartis stelt subsidiair dat verwijzing alleen is geoorloofd wanneer product A en product B volledig aan alle criteria van wezenlijke gelijkwaardigheid ten opzichte van elkaar voldoen. Voor deze subsidiaire stelling beroept Novartis zich op punt 55 van het arrest Generics (UK) e.a., waarin het Hof heeft bepaald dat de vergunning voor een generiek product mede aanvullingen of wijzigingen van de vergunning voor het daarbij gehanteerde referentieproduct met betrekking tot de doseringsvorm, de sterkte en het doseringsschema kan omvatten die binnen de periode van zes of tien jaar zijn toegelaten, „[a]angenomen dat de begrippen „doseringsvorm”, „sterkte” en „doseringsschema” door de verwijzende rechter worden gebruikt in betekenissen die niet uitsluiten dat de geneesmiddelen in wezen gelijkwaardig zijn [...]”.

45. Deze subsidiaire stelling van Novartis zou ook tot een bevestigend antwoord van de eerste vraag leiden, maar tot een ontkennend antwoord op de tweede, aangezien een verschil in biodisponibiliteit tussen product A en product B, in het licht van de door Novartis voorgestelde beantwoording van vraag 4, dwingend tot de conclusie zou leiden dat die twee producten niet wezenlijk gelijkwaardig zijn.

46. In de derde benadering — evenals overigens in de tweede — is de bevoegde autoriteit verplicht de genoegzaamheid van de bescheiden en gegevens die ter ondersteuning van een aanvraag zijn overgelegd te onderzoeken. Anders dan in de tweede benadering zou zij bij deze toetsing echter ook dan gegevens betreffende product B in aanmerking mogen nemen, indien dit pro-

duct niet volledig aan de criteria van wezenlijke gelijkwaardigheid aan product A voldoet, echter uitsluitend voorzover die gelijkwaardigheid ontbreekt ten aanzien van de farmaceutische vorm, het therapeutisch gebruik of de dosis, met andere woorden, als het gaat om het type verschillen dat bij de voorbehoudprocedure is toegestaan wanneer geëigende overbruggingsgegevens zijn verstrekt. Onder deze omstandigheden, zo wordt betoogd, zouden product A en product B in het kader van een aanvraag krachtens de verkorte procedures toch als wezenlijk hetzelfde referentieproduct beschouwd dienen te worden.

47. SangStat, de Deense, de Franse en de Nederlandse regering en de Commissie staan de derde benadering voor. Er zijn echter wel onderlinge verschillen in de wijze waarop hun standpunten zijn geformuleerd.

48. De Deense regering meent dat het arrest Generics (UK) e.a. niet alleen van toepassing zou dienen te zijn op alle aanvullingen of wijzigingen in therapeutische indicaties, doseringsvormen, sterktes en schema's die voor een wezenlijk gelijkwaardige versie van product A zijn toegelaten, maar ook op die aanvullingen en wijzigingen van product A die een variant product B daarvan opleveren, dat niet wezenlijk gelijkwaardig is aan het oorspronkelijke product.

49. De Franse regering, SangStat en de Commissie spreken zich daarentegen uit voor een formulering die verwijzing toestaat wanneer product B een „line extension”-product is van product A. Zij baseren zich daarvoor op de meest recente editie van de Mededeling aan aanvragers¹³ (deel 2A, hoofdstuk 1, punt 4.2.2), waarin is bepaald dat „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” (het vereiste van toelating sinds ten minste 6/10 jaar in de Gemeenschap is niet van toepassing op line extensions die na de 6/10 jaar exclusiviteitsperiode voor de oorspronkelijke specialiteit als referentieproduct worden gebruikt).

50. Een „line extension” wordt in de Mededeling aan aanvragers (deel 2A, hoofdstuk 1, punt 5.2) omschreven als elke wijziging van een oorspronkelijk product die binnen de werkingssfeer valt van bijlage II bij verordeningen nrs. 541/95¹⁴ en 542/95¹⁵, echter uitsluitend voorzover daarbij geen nieuwe werkzame stof in het product is opgenomen.

13 — Ten tijde van het opstellen van deze opmerkingen was de laatste versie die van mei 2001. In november 2002 is een nieuwe editie verschenen; de tekst is daarin echter niet in enig voor deze zaak relevant opzicht gewijzigd.

14 — Reeds aangehaald in voetnoot 10.

15 — Verordening (EG) nr. 542/95 van de Commissie van 10 maart 1995 betreffende het onderzoek van wijzigingen in de voorwaarden van een vergunning om een geneesmiddel in de handel te brengen die binnen het toepassingsbereik van verordening (EEG) nr. 2309/93 van de Raad valt (PB L 55, blz. 15).

51. De twee formuleringen van de derde benadering ontlopen elkaar in wezen minder dan het lijkt. Het type variaties vermeld in bijlage II bij verordeningen nrs. 541/95 en 542/95, waarbij geen nieuw werkzaam bestanddeel in het product is verwerkt, betreft wijzigingen van de therapeutische indicatie, wijzigingen in de dosering, de farmaceutische vorm en de toedieningsweg. Op grond van de „line extension”-formulering zou dus verwijzing zijn toegestaan in dezelfde omstandigheden als door de Deense regering aangegeven.

52. Zo zal mijns inziens voor de twee gehanteerde formuleringen hebben te gelden, dat product A en product B niet wezenlijk gelijkwaardig behoeven te zijn om naar de gegevens betreffende product B te kunnen verwijzen. Zulks als gevolg van het feit dat, met uitzondering van wijzigingen ten aanzien van de therapeutische indicatie, de verschillende soorten wijzigingen waarin product B zich van product A mag onderscheiden zonder dat daardoor verwijzing naar de gegevens betreffende product B wordt uitgesloten, de grenzen van het begrip wezenlijke gelijkwaardigheid zoals afgebakend in het arrest Generics (UK) e.a. overschrijden: wijzigingen in de dosering leiden namelijk tot verschillen in de kwantitatieve samenstelling van een geneesmiddel, veranderingen in de doseringsvorm kunnen van invloed zijn op de farmaceutische vorm en beide soorten wijzigingen kunnen gevolgen hebben voor de bio-equivalentie. De Deense regering heeft een en ander in haar schriftelijke opmerkingen onderkend en de Commissie en SangStat hebben dit in hun mondelinge verklaringen voor het Hof ook erkend.

53. De derde benadering is, naar het mij voorkomt, de juiste.

54. De Court of Appeal en degenen die opmerkingen hebben ingediend, stellen mijns inziens terecht dat een bevoegde autoriteit bij haar onderzoek naar de veiligheid en de doeltreffendheid van een product alle beschikbare gegevens in aanmerking mag nemen, ongeacht hun herkomst. Een bevoegde autoriteit dient een aanvraag uiteraard te kunnen afwijzen als uit de gegevens duidelijk blijkt dat een product niet veilig is of niet goed werkt, zelfs ingeval die gegevens eerder voor een ander product zijn overgelegd en nog bescherming genieten krachtens artikel 4, punt 8, sub a-iii.

55. Naar ik meen kan echter niet, zoals in de eerste benadering wordt gedaan, worden volgehouden dat het feit dat een bevoegde autoriteit zich ter beoordeling van de veiligheid en de doeltreffendheid van alle voorhanden zijnde gegevens mag bedienen, impliceert dat zij een aanvraag niet ook apart op haar eigen merites zou mogen beoordelen om de genoegzaamheid vast te stellen van de bescheiden en gegevens die ter ondersteuning van die aanvraag zijn overgelegd. Bij deze benadering zou elke vorm van gegevensbescherming uit de vergunningprocedure verdwijnen; zij is derhalve in strijd met het bepaalde in punt 8, sub a-iii.

56. Zij is bovendien onverenigbaar met de redactie van artikel 5, dat de bevoegde

autoriteit verplicht de gegevens en bescheiden te verifiëren die conform artikel 4 ter ondersteuning van de aanvraag zijn overgelegd. Ik zie geen enkele praktische reden waarom een bevoegde autoriteit dit niet meer zou kunnen doen nadat zij zich ervan heeft vergewist dat een product veilig en werkzaam is.

58. De subsidiaire stelling van Novartis, waarin alleen dan verwijzing naar de gegevens betreffende product B toelaatbaar wordt geacht als product A en B wezenlijk gelijkwaardig zijn, is weliswaar in overeenstemming met het arrest Generics, maar komt mij om de volgende redenen toch weinig bevredigend voor.

57. Ik vind de tweede benadering even weinig overtuigend. Novartis heeft zich in haar primaire stelling op het standpunt gesteld dat verwijzing naar gegevens die voor product B zijn verstrekt niet geoorloofd is, zelfs wanneer product A en B wezenlijk gelijkwaardig zijn. Deze stelling acht ik volstrekt in tegenspraak met de conclusies van het Hof in het arrest Generics, waaraan de opvatting ten grondslag lag dat de wezenlijke gelijkwaardigheid tussen het oorspronkelijke referentieproduct en de later ontwikkelde varianten daarvan ze, waar het de toepassing van punt 8, sub a-iii betreft, tot een en hetzelfde product maakten. Op grond van dit arrest zou verwijzing naar de gegevens betreffende product B dus zonder enige twijfel mogelijk zijn ingeval product B wezenlijk gelijkwaardig is aan product A. De in het arrest Generics geformuleerde beslissing niet toepassen in die gevallen waarin een later toegelaten variant van een referentieproduct onder een andere naam wordt aangeboden, zou betekenen dat vorm boven inhoud wordt gesteld en zou het aanvragers wel erg makkelijk maken extra gegevensbescherming te verkrijgen met voorbijgaan van het arrest Generics.

59. Om te beginnen zie ik geen verband tussen de vraag of een wijziging van een referentieproduct een nieuwe variant oplevert die binnen de grenzen van de wezenlijke gelijkwaardigheid blijft, en de kosten of de moeilijkheden die aan het ontwikkelen van de wijziging en het testen van de variant zijn verbonden. Toegang tot gegevens slechts dan verlenen wanneer de grenzen van de wezenlijke gelijkwaardigheid niet worden overschreden, zou derhalve een arbitrair onderscheidingscriterium in het systeem voor het verlenen van handelsvergunningen introduceren.

60. Bovendien zou toepassing van het arrest Generics uitsluitend in gevallen waarin kan worden aangetoond dat het oorspronkelijke product en zijn variant wezenlijk gelijkwaardig zijn, in de praktijk betekenen dat het vrijwel uitsluitend voor nieuwe therapeutische indicaties zou gelden, gezien het effect van wijzigingen in de dosering op de kwantitatieve samenstelling, van de doseringsvorm op de farmaceutische vorm en van beide soorten wijzigingen op de bio-equivalentie van het product.

61. De derde benadering lijkt mij daarom het beste te verenigen met de systematiek van de richtlijn zoals die door het Hof in het arrest Generics is uitgelegd. In deze benadering wordt de meest evenwichtige afweging bereikt tussen de met elkaar op gespannen voet staande doeleinden van gegevensbescherming en het voorkomen van onnodige proeven op mens en/of dier, omdat wordt voorzien in extra gegevensbescherming voor de belangrijkste wijzigingen van het oorspronkelijke product, namelijk die waarbij een nieuwe werkzame stof bij de bereiding van het product wordt gebruikt. Deze benadering stemt ook overeen met mijn conclusie van vandaag in de zaak AstraZeneca¹⁶ en biedt steun aan mijn daarin ingenomen standpunt.

De derde vraag

62. De derde prejudiciële vraag bestaat uit twee onderdelen. In vraag 3a gaat het erom of het voorbehoud alleen van toepassing is op aanvragen ingediend krachtens artikel 4, punt 8, sub a-iii, of eveneens op aanvragen ingediend krachtens artikel 4, punt 8, sub a-i; in vraag 3b, of wezenlijke gelijkwaardigheid een vereiste is voor een beroep op het voorbehoud.

63. Onduidelijk is of vraag 3a een kwestie van enig praktisch belang aan de orde stelt. Wanneer een aanvrager toestemming heeft om gegevens betreffende een wezenlijk gelijkwaardig product te gebruiken, kan hij deze gegevens immers overleggen en zich op de bewijskracht ervan beroepen bij een nieuwe aanvraag krachtens de normale procedure, zelfs als hij zijn aanvraag niet volgens de hybride verkorte procedure van punt 8, sub a-i, met toestemming van de voor dat product verantwoordelijke, kan indienen.

64. Hoe dit ook zij, ik ben het met Frankrijk, het Verenigd Koninkrijk, SangStat en Novartis eens dat het voorbehoud zowel in combinatie met punt 8, sub a-i, als met punt 8, sub a-iii, gehanteerd kan worden. Eerst en vooral staat het in een aparte alinea, los van de tekst van punt 8, sub a-iii. Verder is er ook geen principieel argument aangevoerd waarom het niet in combinatie met beide bepalingen van toepassing zou zijn.

65. Met betrekking tot vraag 3b is door de Commissie, de Deense regering en de regering van het Verenigd Koninkrijk, Novartis en SangStat (die pas ter terechtzitting tot dit standpunt is overgegaan) betoogd dat het vereiste van wezenlijke gelijkwaardigheid enigszins wordt losgelaten in de hybride verkorte procedure voorzien in het voorbehoud. Alleen de Franse regering stelt zich consequent op het standpunt dat wezenlijke gelijkwaardigheid een vereiste is voor toepasselijkheid van de voorbehoudregeling.

¹⁶ — C-223/01; zie in het bijzonder punt 66 van die conclusie.

66. Naar mijn oordeel is geen wezenlijke gelijkwaardigheid in alle opzichten vereist om een aanvraag te kunnen indienen volgens de voorbehoudregeling.

67. Het voorbehoud is bedoeld om een aanvrager wiens product in wezen gelijkwaardig is aan een bestaand product, uitgezonderd op een of meer van de in het voorbehoud genoemde punten, de mogelijkheid te bieden uitsluitend met betrekking tot dát verschil aanvullende of overbruggingsgegevens over te leggen. De afzwakking van het criterium van wezenlijke gelijkwaardigheid ten aanzien van de in de voorbehoudsclausule omschreven verschillen is juist mogelijk omdat de voorbehoudregeling in dat geval overlegging van aanvullende gegevens vereist, waardoor toch is verzekerd dat de veiligheid en de doeltreffendheid van het nieuwe product kan worden beoordeeld.

68. De uitlegging van het voorbehoud zoals hier door mij in overweging gegeven, komt overeen met die in de Mededeling aan aanvragers in de editie van 1993¹⁷. Hoewel deze uitlegging in recentere edities van de Mededeling niet meer expliciet is overgenomen, lijkt er ook geenszins afstand van te zijn genomen.

69. Elke andere lezing van het voorbehoud zou betekenen dat twee van de drie erin

genoemde categorieën verschillen nauwelijks meer voor toepassing in aanmerking komen, gelet op de door het Hof in het arrest Generics gegeven omschrijving van wezenlijke gelijkwaardigheid. Een wijziging in de dosering van een geneesmiddel sluit immers wezenlijke gelijkwaardigheid uit, aangezien er dan steeds sprake is van een wijziging in de kwantitatieve samenstelling van het product. En een wijziging ten aanzien van de toedieningsweg komt in veel gevallen neer op een wijziging van de farmaceutische vorm.

De vierde en de vijfde vraag — De wezenlijke gelijkwaardigheid

70. De vierde en de vijfde vraag betreffen de betekenis van wezenlijke gelijkwaardigheid in de zin van artikel 4, punt 8. In de vierde vraag gaat het erom of bio-equivalentie altijd een vereiste is om tot wezenlijke gelijkwaardigheid van twee producten te kunnen concluderen. De vijfde vraag is, wat moet worden verstaan onder farmaceutische vorm en, meer bepaald, of producten dezelfde farmaceutische vorm hebben wanneer zij respectievelijk in de vorm van een tot een macro-emulsie, een micro-emulsie of een nano-dispersie verdunde oplossing aan de patiënt worden toegediend.

71. De vragen met betrekking tot het punt van de wezenlijke gelijkwaardigheid blijven, in weerwil van de voorgestelde antwoorden op de eerste en de tweede vraag,

17 — Zie de aangehaalde passage in punt 13.

relevant voor de oplossing van de onderhavige zaak, aangezien de geldigheid van de handelsvergunning voor SangCya, zelfs indien naar de voor Neoral verstrekte gegevens zou mogen worden verwezen, toch altijd nog ervan afhangt of wordt aangetoond hetzij dat SangCya wezenlijk gelijkwaardig is aan Neoral of Sandimmune, hetzij dat geëigende overbruggingsgegevens als voorzien in het voorbehoud zijn verstrekt.

stelling als criteria die de bevoegde autoriteit in een lidstaat in elk geval niet buiten beschouwing mag laten wanneer zij moet vaststellen of twee producten wezenlijk gelijkwaardig zijn. Novartis, de Deense en de Portugese regering en de Commissie hebben dan ook aangevoerd dat bio-equivalentie een noodzakelijk vereiste is voor wezenlijke gelijkwaardigheid.

72. Zoals uit 's Hofs rechtspraak blijkt, heeft bij de uitlegging van het begrip wezenlijke gelijkwaardigheid als uitgangspunt te gelden — zoals ook bij de andere in punt 8, sub a, gestelde vereisten — dat bij aanvragen ingediend krachtens punt 8, sub a-i, en a-iii¹⁸, te allen tijde de veiligheids- en doeltreffendheidsnormen gehandhaafd worden door middel van criteria die voldoende specifiek en gedetailleerd zijn om een geharmoniseerd beschermingsniveau te kunnen verzekeren.

73. Met dit doel heeft het Hof in het arrest Generics een omschrijving gegeven van wezenlijke gelijkwaardigheid, ontleend aan de notulen van de vergadering van de Raad van december 1986, waarin richtlijn 87/21 is aangenomen. In deze omschrijving zoals in het dictum verwoord, noemt het Hof de bio-equivalentie, de farmaceutische vorm en de kwalitatieve en kwantitatieve samen-

74. Wel wordt, zoals opgemerkt door het Verenigd Koninkrijk en SangStat, in de formulering die in de notulen van de Raad is gebruikt en die in punt 25 van het arrest Generics is overgenomen, gezegd dat „de criteria voor het afbakenen van het begrip ‘in wezen gelijkwaardig zijn van geneesmiddelen’ zijn: dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling in termen van werkzame bestanddelen, dezelfde farmaceutische vorm en, *in voorkomend geval, door geëigend onderzoek naar de biologische beschikbaarheid vastgestelde biologische equivalentie tussen beide geneesmiddelen*”¹⁹. Met een beroep op de gecursiveerde passage stellen het Verenigd Koninkrijk en SangStat dat bio-equivalentie niet per definitie vereist is om van wezenlijke gelijkwaardigheid te kunnen spreken. Ik ben het met hun lezing van deze passage niet eens. Mijns inziens wordt er slechts mee bedoeld dat onderzoek naar de biologische beschikbaarheid niet steeds nodig zal zijn om de bio-equivalentie aan te tonen in gevallen waarin hoe dan ook duidelijk is dat producten bio-equivalent zijn.

18 — Arrest Generics, aangehaald in voetnoot 4, punt 22. Zie ook arrest van 5 oktober 1995, Scotia Pharmaceuticals (C-440/93, Jurispr. blz. I-2851, punt 17).

19 — Mijn cursivering.

75. De regering van het Verenigd Koninkrijk en SangStat stellen bovendien dat bio-equivalentie niet altijd een relevant criterium is om te bepalen of twee producten even veilig en even werkzaam zijn, en daarom niet als harde eis voor wezenlijke gelijkwaardigheid is te beschouwen. Dat is, zo menen zij, het geval met ciclosporine-producten; artsen moeten immers de ciclosporine-bloedspiegel van een patiënt regelmatig controleren en de dosering aan de hand daarvan aanpassen. Ik vraag mij echter af of het niet toch noodzakelijk is — althans wanneer voor een patiënt de aanvangsdosis moet worden bepaald van een nieuw product, waarvan wordt gesteld dat het wezenlijk gelijkwaardig is aan een bestaand product — om zekerheid te hebben over de bio-equivalentie van de twee betrokken producten.

76. Het Verenigd Koninkrijk stelt voorts nog dat bio-equivalentie als criterium onbruikbaar is voor bepaalde categorieën producten, aangezien deze hun therapeutische werking veeleer bereiken via lokale toepassing dan door transport via de bloedbaan. Ik vind dat evenmin een overtuigend argument. Uit de Richtsnoeren van de Gemeenschap inzake het onderzoek van biobeschikbaarheid en bio-equivalentie blijkt dat, ook al leent de courante methode ter bepaling van de biodisponibiliteit in de bloedbaan zich niet voor gebruik in dergelijke gevallen, de plaatselijke disponibiliteit toch kan worden vastgesteld door metingen waarbij het gehalte werkzame stof op de plaats van werkzaamheid in het lichaam wordt aangegeven met behulp van methoden specifiek bestemd voor het registreren van de beschikbaarheid van de werkzame stof ter plaatse²⁰.

77. Ik ben derhalve van mening dat bio-equivalentie een noodzakelijk vereiste is voor wezenlijke gelijkwaardigheid.

78. Wat precies onder farmaceutische vorm dient te worden verstaan, is door advocaat-generaal Ruiz-Jarabo Colomer, mijns inziens correct, omschreven in zijn conclusie in de zaak Generics, namelijk de combinatie van de vorm waarin een farmaceutisch product wordt aangeboden door een producent (de presentatievorm) en de vorm waarin het wordt toegediend (de toedieningsvorm)²¹. Deze omschrijving is door hem overgenomen uit de Europese Farmacopee, die in 1964 op initiatief van de Raad van Europa in omloop is gebracht om te voorzien in gemeenschappelijke normen voor de samenstelling en bereiding van stoffen die bij de geneesmiddelenproductie worden gebruikt. Ingevolge de bijlage bij richtlijn 75/318/EEG dienen aanvragers de krachtens artikel 4 van de richtlijn over te leggen gegevens en bescheiden in een aantal opzichten aan te passen aan de normen van de Europese Farmacopee.

79. In de omschrijving van farmaceutische vorm in de Europese Farmacopee wordt echter niet aangegeven hoe gedetailleerd de presentatievorm en de toedieningsvorm moeten worden beschreven. Deze omschrijving biedt daarom op zich geen oplossing voor het in deze zaak aan de dag getreden verschil in opvatting of de producten in kwestie allemaal als voor oraal gebruik bestemde oplossingen kunnen worden

20 — Zie de Richtsnoeren van de Gemeenschap inzake biobeschikbaarheid en bio-equivalentie, deel 3C, paragraaf 1, van de Richtsnoeren van de Gemeenschap.

21 — In punt 37 van zijn conclusie.

bestempeld, dan wel of zij dienen te worden aangemerkt als tot respectievelijk macro-emulsie, micro-emulsie en nano-dispersie verdunde oplossingen voor orale toediening.

80. Voor meer informatie over het gemeenschapsrechtelijk vereiste specificatieniveau wordt in de Mededeling aan aanvragers verwezen naar de lijst met standaardtermen in de Europese Farmacopee²². Uit de stukken blijkt echter dat in die lijst geen onderscheid wordt gemaakt tussen vloeibare substanties om in te nemen naargelang zij bij verdunning een proces van macro-emulsie, van micro-emulsie dan wel van nano-dispersie ondergaan. Om dan toch een zo gedetailleerde specificatie te verlangen, lijkt verder te gaan dan door het gemeenschapsrecht vereist. Blijkens de ingediende opmerkingen is alleen Novartis een andere mening toegedaan.

81. Deze conclusie laat zich ook verenigen met de aan het begrip wezenlijke gelijkwaardigheid ten grondslag liggende doelstelling, de veiligheid en doeltreffendheid te waarborgen. Zo is ook door de Commissie nog aangevoerd dat de farmacokinetica (het tijdsverloop tussen opname, verspreiding en uitscheiding van een geneesmiddel) van vloeibare farmaceutische vormen bestemd om in te nemen in het algemeen zozeer overeenkomt, dat ze alle als één enkele farmaceutische vorm dienen te worden beschouwd.

82. Novartis is het niet met de Commissie eens. Zij wijst erop dat verschillen tussen

producten die het gevolg zijn van hun onderscheiden dispersie- of emulgeringsproces, van invloed kunnen zijn op hun respectieve biologische beschikbaarheid en derhalve consequenties kunnen hebben voor hun veiligheid en doeltreffendheid. Ik vraag mij echter af of dit argument van Novartis wel hout snijdt. Waar bio-equivalentie immers altijd een op zichzelf staand vereiste is voor wezenlijke gelijkwaardigheid, is het willen verzekeren van bio-equivalentie naar mijn mening niet absoluut een relevante factor voor de uitlegging die aan het begrip farmaceutische vorm moet worden gegeven.

83. Mijns inziens is de farmaceutische vorm van een bepaald product derhalve de combinatie van de presentatie- en de toedieningsvorm van dat product. Producten bestemd voor orale toediening in de vorm van een oplossing zijn te beschouwen als producten met dezelfde farmaceutische vorm, ongeacht of zij tot een macro-emulsie, een micro-emulsie of een nano-dispersie zijn verdund.

De zesde vraag — Non-discriminatie

84. Met haar zesde vraag wenst de Court of Appeal te vernemen of een bevoegde autoriteit, bij de beslissing op twee hybride aanvragen waarin product A als referentieproduct wordt gehanteerd voor twee andere producten, B en C, die geen van beide bio-equivalent zijn aan product A, in strijd handelt met het algemene non-discrimina-

²² — In deel 2A, hoofdstuk 1, paragraaf 4.2.

tiebeginsel, wanneer zij voor de afgifte van een vergunning als voorwaarde stelt dat volledige klinische gegevens met betrekking tot de biodisponibiliteit voor product B worden overgelegd, maar na de voor product B ingediende gegevens te hebben onderzocht, niet dezelfde gegevens voor product C verlangt.

85. Mijns inziens stelt de zesde vraag niets aan de orde dat niet reeds bij de beantwoording van de vijf voorgaande vragen ter sprake is gekomen. Als de bevoegde autoriteit naar gemeenschapsrecht gerechtigd zou zijn zich bij de beslissing op de aanvraag voor product C te baseren op de

gegevens verstrekt voor product B, zou de aanvrager van een vergunning voor product C niet in dezelfde positie verkeren als de aanvrager van een vergunning voor product B en zou toepassing van het algemene non-discriminatiebeginsel niet aan de orde zijn. Als de bevoegde autoriteit echter uit hoofde van het gemeenschapsrecht niet gerechtigd zou zijn de voor product B verstrekte gegevens te gebruiken, zou de houder van de vergunning voor product B steeds op die grond een vergunning voor product C kunnen betwisten, zonder een beroep te hoeven doen op het non-discriminatiebeginsel. Daarom is mijns inziens een antwoord op de zesde vraag niet nodig om de verwijzende rechter in staat te stellen de zaak verder af te doen.

Conclusie

86. Ik ben derhalve van mening dat de prejudiciële vragen van de Court of Appeal (England & Wales) (Civil Division) als volgt beantwoord dienen te worden:

„1) Bij de beslissing op een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van een nieuw product conform artikel 4 van richtlijn 65/65/EEG van de Raad van 26 januari 1965 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake geneesmiddelen, zoals gewijzigd bij

richtlijn 87/21/EEG van de Raad van 22 december 1986, mag een bevoegde autoriteit zich op alle beschikbare gegevens baseren om vast te stellen of dat product veilig en werkzaam is.

Wanneer de aanvraag betrekking heeft op een nieuw product C en is ingediend krachtens artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a-iii, onder verwijzing naar een sinds meer dan zes of tien jaar toegelaten product A, is de bevoegde autoriteit bij de verificatie of de ter ondersteuning van de aanvraag verstrekte bescheiden en gegevens voldoen aan artikel 4, gerechtigd om zich zonder toestemming van degene die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen, te baseren op gegevens die zijn overgelegd voor een product B dat nog geen zes of tien jaar is toegelaten, mits product A en B wezenlijk gelijkwaardig zijn of zich slechts van elkaar onderscheiden in hun farmaceutische vorm, dosering of therapeutisch gebruik.

- 2) Het voorbehoud in artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a, laatste alinea, van richtlijn 65/65/EEG is van toepassing op aanvragen ingediend krachtens punt 8, sub a-i, en a-iii, van dit artikel. Om een aanvraag krachtens de voorbehoudregeling te kunnen doen voor een nieuw product C, onder verwijzing naar een product A, dient product C, behoudens eventuele verschillen ten aanzien van een of meer van de in het voorbehoud genoemde punten, wezenlijk gelijkwaardig te zijn aan product A.
- 3) Twee producten kunnen uitsluitend wezenlijk gelijkwaardig zijn, in de zin van artikel 4, derde alinea, punt 8, sub a, van richtlijn 65/65/EEG, wanneer zij bio-equivalent zijn.
- 4) De farmaceutische vorm is de combinatie van de vorm waarin een farmaceutisch product door de fabrikant wordt aangeboden, en de vorm waarin het wordt toegediend, met inbegrip van zijn fysieke vorm. Producten bestemd voor orale toediening aan de patiënt in de vorm van een oplossing die na verdunning een proces van macro-emulsie, micro-emulsie of nano-dispersie ondergaan, dienen alle te worden beschouwd als producten met dezelfde farmaceutische vorm.”