

Sag C-602/19

Anmodning om præjudiciel afgørelse

Dato for indlevering:

9. august 2019

Forelæggende ret:

Verwaltungsgericht Köln (Deutschland)

Afgørelse af:

9. juli 2019

Sagsøger:

Kohlpharma GmbH

Sagsøgt:

Forbundsrepublikken Tyskland

Verwaltungsgericht Köln

Kendelse

I forvaltningsretssagen mellem

Kohlpharma GmbH, [udelukkes] Merzig,

sagsøger,

[udelades]

mod

Forbundsrepublikken Tyskland, [udelades]

[udelades]

sagsøgt,

vedrørende lægemiddelret (»Impromen 5 mg«)

har Verwaltungsgericht Kölns (forvaltningsdomstolen i Köln) syvende afdeling
[udelades]

afsagt følgende kendelse:

[Org. s. 2] Sagen [udelades] udsættes.

Den Europæiske Unions Domstol forelægges i henhold til artikel 267, stk. 1, litra a), TEUF og artikel 267, stk. 2, TEUF følgende spørgsmål vedrørende fortolkningen af artikel 34 TEUF og 36 TEUF:

1. Påbyder princippet om varernes frie bevægelighed, som er forankret i artikel 34 TEUF, og princippet om parallelimport af lægemidler, som er udviklet på dette grundlag, at den nationale godkendelsesmyndighed godkender en ændring af oplysningerne om doseringen af et parallelimporteret lægemiddel også i tilfælde, hvor markedsføringstilladelsen for referencelægemidlet er udløbet, og ændringen begrundes med en overtagelse af oplysningerne vedrørende et indenlandsk lægemiddel i en anden dispenseringsform, som i det væsentlige indeholder samme aktive stoffer, kombineret med de i eksportlandet godkendte oplysninger for det parallelimporterede lægemiddel?
2. Kan den nationale myndighed på baggrund af artikel 34 TEUF og 36 TEUF nægte at godkende en sådan ændring med henvisning til, at parallelimportører er fritaget fra forpligtelsen til at forelægge regelmæssige sikkerhedsrapporter, og at der i mangel af en indenlandsk markedsføringstilladelse for referencelægemidlet ikke foreligger aktuelle data om vurderingen af forholdet mellem fordele og risici, at den fortsat gældende indenlandske godkendelse vedrører en anden dispenseringsform og i forhold til godkendelsen for den samme dispenseringsform i eksportlandet refererer til en anden koncentration af aktive stoffer, og at det desuden ikke er muligt at sammenfatte to dispenseringsformer i informationsteksterne?

Præmisser

I.

1 Sagsøgeren markedsfører på grundlag af Domstolens dom af 20. maj 1976, De Peijper, sag 104/75 (EU:C:1976:67), om varernes frie bevægelighed ved »parallelimport« et i Italien godkendt lægemiddel i tabletform i Forbundsrepublikken Tyskland. **[Org. s. 3]**

2 Ved afgørelse af 17. september 1990 tildelte det daværende Bundesgesundheitsamt (forbundsmyndighed for sundhed, BGA) til dette formål sagsøgeren en parallelimporttilladelse for det receptpligtige lægemiddel »Impromen 5 mg« i dispenseringsformen »tabletter« og med det aktive stof

»bromperidol« (tilladelse nr. 226.50.00.00). Anvendelsesområderne var formuleret som »visse psykoseformer, som kræver behandling med neuroleptika«. Den tyske markedsføringstilladelse for referencelægemidlet var tilladelsen til lægemidlet med samme aktive stoffer »Consilium 5 mg« (»Impromen 5 mg«), tabletter fra virksomheden Janssen GmbH/Neuss, senere Janssen-Cilag (tilladelse nr. 1156 01 01). Parallelimporten omhandlede lægemidlet »impromen«-tabletter, som var godkendt og blev markedsført i Italien, fra virksomheden Prodotti Formenti S.r.l., Milano (indehaver af markedsføringstilladelsen: virksomheden Grunenthal Italia S.r.l.). Sagsøgeren forsikrede skriftligt over for den tyske godkendelsesmyndighed, at importen udelukkende ville omfatte dette lægemiddel, som blev markedsført i Italien af denne farmaceutiske virksomhed. Parallelimporttilladelsen blev tildelt i 1990 med forbehold for tilpasning til fremtidige ændringer af den tyske markedsføringstilladelse for referencelægemidlet og forlænget i 2002. I denne forbindelse blev teksterne i anvendelsesinformationen og anvendelsesinformationen til professionelle tilpasset til teksterne i markedsføringstilladelsen for referencelægemidlet. En yderligere ansøgning om forlængelse fra 2005 er ikke blevet afgjort.

3 I Tyskland var »Consilium 5 mg« (»Impromen 5 mg«) i tabletform senest ligeledes blevet godkendt til anvendelse ved visse psykoseformer, som kræver behandling med neuroleptika. Derudover blev der tildelt en godkendelse for dispenseringsformen »dråber«. Indehaveren af markedsføringstilladelsen for referencelægemidlet anvendte senest en kombineret anvendelsesinformation for professionelle for begge dispenseringsformer. Den sidste charge af dette lægemiddel i tabletform blev ifølge sagsøgtes oplysninger markedsført i Tyskland den 30. juni 2007. Den seneste opdatering af anvendelsesinformationen og anvendelsesinformationen for professionelle blev ifølge disse oplysninger foretaget den 20. april 2005. Markedsføringstilladelsen for referencelægemidlet udløb den 30. juni 2010. Siden da markedsføres der i Tyskland kun en dråbeform af dette præparat, mens såvel dråber som tabletter af »impromen« er nationalt godkendt og markedsføres i Italien. Ifølge uimodsagte oplysninger fra sagsøgte findes der ikke en godkendelse for lægemidlet i tabletform i andre EU-medlemsstater end Italien. [Org. s. 4]

4 Efterfølgende anmeldte sagsøgeren til Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (forbundsinstittuttet for lægemidler og medicinalprodukter, herefter »BfArM«) ændringer af teksterne i anvendelsesinformationen og anvendelsesinformationen for professionelle for det omtvistede lægemiddel som gennemførelse af resultaterne af etapeplanafgørelsen »Antipsykotiske lægemidler«.

5 Den 30. november 2015 anmeldte sagsøgeren til BfArM i henhold til § 29 i den tyske Arzneimittelgesetz (lægemiddellov, herefter »AMG«) bl.a. ændringer af anvendelsesinformationen og anvendelsesinformationen for professionelle vedrørende doseringen af det importerede tabletpræparat. Under punkt 4.2. i anvendelsesinformationen for professionelle fandtes følgende:

»Dosering«

Den daglige dosis skal fastsættes individuelt. Der bør gives den laveste virksomme orale initialdosis. Den optimale vedligeholdelsesdosis udgør normalt 1-10 mg, for indtagelse af en mindre eller bestemt mængde bromperidol findes dispenseringsformen IMPROMEN dråber (*aktuelt ikke i Kohlpharmas sortiment) (gennemsnitligt 5 mg svarende til 1 tablet) en gang dagligt.

Titrering

Da den antipsykotiske virkning kan bedømmes allerede 24 timer efter indgivelsen, kan tilpasning af dosis indtil effektiv dosis ske fra dag til dag. Dette gør det muligt at nå de ønskede virkninger inden for ca. tre dage.

Tilpasning af dosis

Dosis kan forøges med maksimalt 10 mg pr. uge, idet den daglige maksimale dosis på 50 mg ikke må overskrides.

Når den ønskede virkning er indtrådt, reduceres dosis med 10 mg ugentligt indtil den laveste dosis, som opretholder den ønskede virkning.

[udelades]

Subakut og kronisk skizofreni

1 x dagligt 2-3 ml opløsning (svarer til 4-6 mg bromperidol). Hertil findes i givet fald dispenseringsformen IMPROMEN dråber (*aktuelt ikke i Kohlpharmas sortiment) henholdsvis ved en dosering på 5 mg bromperidol indtages en tablet dagligt.

Dosering til ældre patienter

Til ældre patienter bør dosis halveres. **[Org. s. 5]**

Børn og unge

[udelades]

Anvendelsestype

IMPROMEN 5 mg tabletter bør indtages i en enkelt dagsdosis, almindeligvis efter aftensmaden, i den af lægen fastsatte dosis, med lidt væske.

[udelades]«

6 Anvendelsesinformationen var formuleret tilsvarende. Teksterne var baseret på en indholdsmæssig overtagelse af de aktuelle doseringsangivelser for de i Tyskland godkendte dråber.

7 I Italien anvendes fælles tekster for dråber og tabletter. Den italienske anvendelsesinformation er formuleret således:

»Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è da 1 mg a 15 mg al giorno, con una dose media ottimale di 5 mg al giorno. Il medico stabilirà la dose adatta a lei, compatibilmente con la sua condizione e la sua reazione al trattamento.

Prenda le gocce o le compresse una volta al giorno.

Per Impromen gocce orali soluzione, la dose di 5 mg è equivalente a 11 gocce.«

Ifølge den af sagsøgeren fremlagte tyske oversættelse:

»Indtag altid dette lægemiddel præcis efter aftale med din læge eller apoteker. Spørg din læge eller apoteker, hvis du er i tvivl.

Den anbefalede daglige dosis udgør mellem 1 mg og 15 mg, idet den optimale gennemsnitlige daglige dosis er på 5 mg. Din læge fastsætter den passende dosis for dig i forhold til din tilstand og alt efter behandlingens effekt.

Indtag dråberne eller tabletterne en gang dagligt. [Org. s. 6]

Impromen opløsning, dråber til indtagelse: dosis på 5 mg svarer til 11 dråber.«

8 Ved skrivelse til sagsøgeren af 25. februar 2016 meddelte BfArM, at de anmeldte ændringer vedrørende doseringen ikke kunne godkendes i henhold til AMG's § 29, stk. 2a. Det var allerede tidligere gentagne gange blevet meddelt, at parallelimporttilladelsen blev givet med forbehold for en løbende tilpasning til markedsføringstilladelsen for referencelægemidlet. En sådan tilpasning havde som bekendt ikke været mulig i flere år. Sagsøgeren søgte nu afhjælpning ved at overtage teksterne for »Impromen dråber 2 mg/ml« fra virksomheden Eumedica. Dette er umuligt, som det tydeligt fremgik af de meddelte tekster. Med dråberne er det nemlig muligt at begynde behandlingen med ½ ml = 1 mg, mens tabletterne kun kan startes med 5 mg. Det er ikke på samme måde muligt at tilpasse den individuelle dosis med tabletterne. Desuden kan doseringen ikke gennemføres med tabletter ved kronisk og subakut skizofreni og for ældre mennesker. »Impromen dråber 2 mg/ml« er ikke markedsføringstilladelsen for referencelægemidlet. Forsøget på tilpasning er regulatorisk umuligt.

9 Sagsøgeren klagede over denne afgørelse. Tilpasningen refererer til et produkt med samme aktive stof og indeholder en overførsel af oplysningerne for dråberne til dispenseringsformen »tablet«. Desuden afhænger anvendelsen af lægens afgørelse, og det må lægges til grund, at tabletterne anvendes til patienter, som allerede er indstillet. Præparatet udgør et vigtigt og etableret applikationsalternativ.

10 Ved afgørelse af 1. juli 2016 afviste BfArM sagsøgerens klage som ugrundet. Myndigheden henviste til begrundelsen i den oprindelige afgørelse. Den tilføjede, at sagsøgeren ved at henvise til den anden dispenseringsform »dråber« giver anledning til usikkerhed og mindsker compliance. Netop for et lægemiddel til behandling af skizofreni er dette ikke foreneligt med kravet om lægemiddelsikkerhed.

11 Den 1. august 2016 anlagde sagsøgeren sag. [**Org. s. 7**]

12 Den anmeldte formulering er baseret på en anvendelse af den tyske tekst og en sammenligning med den italienske tekst for »Impromen tabletter«. I denne forbindelse overtog man også advarslerne fra producenten af det lægemiddel i dråbeform, som er godkendt i Tyskland. BfArM er forpligtet til at godkende en anmeldelse af en ændring og kan ikke henvise til, at tabletternes dosering ved behandlingens begyndelse er fem gange højere end for dråber. Standarddoseringen er den samme for de to dispenseringsformer, nemlig 5 mg dagligt. For mindre mængder henvises der udtrykkeligt til dråberne, som fås i Tyskland. Den respektive dosering påhviler lægen, som muligvis ordinerer dråberne, hvis der er behov for en mere præcis dosering.

13 Det er heller ikke logisk at nægte godkendelsen, da dette har som konsekvens, at produktet markedsføres med forældede tekster. Sagsøgeren har levet op til sit ansvar ved at tilpasse de tekster, der i Italien anvendes i anvendelsesinformationen, til de strengere krav til dråberne i Tyskland. Åbenbart anser myndigheden generelt tabletterne for betænkelige, efter at markedsføringstilladelsen for referencelægemidlet er bortfaldet.

14 En individuel dosering er også mulig med tabletterne, da disse er forsynet med en brudrille. Da der ikke er forskel på effekten af dråber og tabletter, anvendes der i Italien en fælles anvendelsesinformation. Desuden er det anerkendt i Domstolens praksis, at et bortfald af markedsføringstilladelsen for referencelægemidlet ikke fører til, at den tildelte parallelimporttilladelse bortfalder. Tværtimod er det op til parallelimportøren at foretage de nødvendige tilpasninger og søge den relevante sagkundskab.

15 I den foreliggende sag har sagsøgeren nedlagt følgende påstand:

BfArM's afgørelse af 25. februar 2016 som affattet ved klageafgørelsen af 1. juli 2016 annulleres, og sagsøgte tilpligtes at godkende ændringsmeddelelsen af 30. november 2015 vedrørende doseringen.

16 Sagsøgte har nedlagt følgende påstand:

Frifindelse. [**Org. s. 8**]

17 Sagsøgte afviser sagsøgerens anbringende og anfører: Markedsføringen af lægemidlet svarer ikke længere til tilladelsesmodellen for parallelimporten. Tilladelsen til det parallelimporterede lægemiddel blev givet med forbehold for

tilpasning til fremtidige ændringer af markedsføringstilladelsen for referencelægemidlet. Den anmeldte ændring kan ikke være en sådan tilpasning, da der ikke længere findes en markedsføringstilladelse for referencelægemidlet. Der er ingen parallel til de i Tyskland godkendte dråber. Produktet »Impromen dråber, 2 mg/ml opløsning« (tilladelse nr. 1156 00 02) har en helt anden dispenseringsform og dermed også en anden dosering. Også i parallelimporten fører den ændrede dispenseringsform til en pligt til en ny tilladelse i henhold til AMG's § 29, stk. 3, første punktum, nr. 2. Desuden er der stor forskel på de informationstekster, der anvendes i Italien, og de tekster, der anvendes for dråberne i Tyskland. Desuden er koncentrationerne af det aktive stof forskellige for dråberne. De udgør for den italienske tilladelse 10 mg/ml, men 2 mg/ml for den tyske. Endelig er det ikke muligt at sammenfatte to dispenseringsformer i en anvendelsesinformation.

18 Med tabletterne er det ikke muligt at tilpasse dosis individuelt, heller ikke med brudrillen, især da der ikke foreligger data om brudstyrke og delingsnøjagtighed. Da parallelimportører i henhold til AMG's § 63d, stk. 6, andet punktum, er fritaget fra forpligtelsen til at fremlægge regelmæssige sikkerhedsrapporter (PSUR), foreligger der heller ikke aktuelle data for vurderingen af forholdet mellem fordele og risici for præparatet i tabletform.

19 I retsmødet den 9. juli 2019 bekræftede parterne deres forskellige opfattelser.

20 [udelades] [org. s. 9]

II.

21 Sagen udsættes og forelægges i henhold til artikel 267, stk. 1, litra a), stk. 2, TEUF for Den Europæiske Unions Domstol til præjudiciel afgørelse med henblik på fortolkningen af rækkevidden af artikel 34 TEUF under hensyntagen til Domstolens praksis vedrørende betingelserne for tilladelse til parallelimport af lægemidler.

22 Sagsøgeren har en parallelimporttilladelse for lægemidlet »Impromen 5 mg« tabletter, som er udstedt af BfArM som den kompetente forbundsmyndighed i den forenklede procedure. Tilladelsen blev tildelt med forbehold for tilpasning til fremtidige ændringer i den indenlandske markedsføringstilladelse for referencelægemidlet. Denne udløb imidlertid den 30. juni 2010.

23 Domstolen har gentagne gange anført, at det følger af artikel 34 TEUF, at en medlemsstat ikke må hindre parallelimport af et lægemiddel ved at kræve, at en importør skal overholde de samme krav, som gælder for virksomheder, der for første gang ansøger om markedsføringstilladelse for et lægemiddel.

24 Domstolen har endvidere afgjort, at parallelimporttilladelsens beståen principielt er uafhængig af, at den indenlandske markedsføringstilladelse for referencelægemidlets fortsat består. Princippet om varenes frie bevægelighed er

således til hinder for nationale bestemmelser, hvorefter tilbagekaldelse af markedsføringstilladelsen for et referenceprodukt efter anmodning fra indehaveren heraf indebærer, at parallelimporttilladelsen for det samme lægemiddel automatisk ophører med at være gyldig (dom af 10.9.2002, Ferring, C-172/00, EU:C:2002:474, dom af 8.5.2003, Paranova Läkemedel m.fl., C-15/01, EU:C:2003:256, præmis 46). Dette sigter primært på det tilfælde, hvor der gives afkald på markedsføringstilladelsen for referencelægemidlet, eller det i den foreliggende sag relevante tilfælde, hvor den udløber. Dette gælder dog kun i tilfælde, hvor importen af det parallelt tilladte lægemiddel ikke forringer beskyttelsen af menneskers liv og sundhed, jf. artikel 36 TEUF (senest vedrørende parallelimport af et generisk lægemiddel: dom af 3. juli 2019, Delfarma, C-387/18, EU:C:2019:556). **[Org. s. 10]**

25 Aktuelt ser den forelæggende ret imidlertid ikke tilstrækkelige indicier for en risiko for beskyttelsen af menneskers liv og sundhed, jf. artikel 36 TEUF. Sagsøgte har henvist til, at doseringsskemaet for dråberne indeholder angivelser, som ikke kan opnås med tabletterne. Sagsøgte har desuden fremhævet, at parallelimportører er fritaget fra forpligtelsen til at fremlægge regelmæssige sikkerhedsrapporter (PSUR), og at de dråber, der er tilladt i Tyskland, adskiller sig fra de dråber, der er tilladt i Italien, for så vidt angår koncentrationen af de aktive stoffer.

26 På denne baggrund opstår spørgsmålet om mulighederne og betingelserne for at ændre en parallelimporttilladelse, efter at den indenlandske markedsføringstilladelse for referencelægemidlet er udløbet. Efter den forelæggende rets opfattelse er sådanne ændringer ikke udelukket på forhånd, og de bør bedømmes efter de samme standarder, som gælder for tildelingen af parallelimporttilladelsen. De bør afslås, hvis en af de nægtelsesgrunde, som er nævnt i artikel 26 i direktiv 2001/83, foreligger. Da der imidlertid mangler en markedsføringstilladelse for referencelægemidlet i indlandet, er spørgsmålet, ud fra hvilke kriterier en efterfølgende ændring fra parallelimportørens side kan begrundes.

27 Sagsøgeren i den foreliggende sag begrundet ændringen af doseringsangivelserne for de parallelimporterede tabletter med en delvis overtagelse af angivelserne vedrørende dråberne, som fortsat er tilladt i Tyskland, og en afstemning med teksterne til de i Italien tilladte tabletter. Denne fremgangsmåde afvises af sagsøgte, da de er i strid med det lovgivningsmæssige koncept for parallelimporten.

28 I denne forbindelse anvender godkendelsesmyndigheden den nationale bestemmelse i AMG's § 29, stk. 2a, på ændringen af parallelimporttilladelsen. Denne er affattet således:

»En ændring

1. af angivelserne i henhold til §§ 10, 11 og 11a om doseringen, anvendelsens art og varighed, anvendelsesområderne, for så vidt det ikke drejer sig om tilføjelse eller ændring i en indikation, som henhører under et andet [org. s. 11] behandlingsområde, en begrænsning af kontraindikationer, bivirkninger eller interaktioner med andre midler
2. af de aktive bestanddele, undtagen lægemiddelstofferne
3. til en dispenseringsform, der kan sammenlignes med den godkendte
- 3a. [udelades]
4. vedrørende væsentlige ændringer i det aktive stofs eller lægemidlets fremstillingsproces, dispenseringsform, specifikationer eller urenhedsprofil, som kan få betydelig indflydelse på lægemidlets kvalitet, sikkerhed eller virkning [udelades]
5. af pakningsstørrelsen og
6. [udelades],

må først gennemføres, når den kompetente forbundsmyndighed har godkendt ændringen. [Udelades] Godkendelsen anses for givet, hvis der ikke er gjort indsigelse vedrørende ændringen inden for en frist på tre måneder.«

29 AMG's § 11, stk. 1, nr. 4, har følgende ordlyd:

»Færdige lægemidler, som er lægemidler som omhandlet i § 2, stk. 1, eller stk. 2, nr. 1, og som ikke [udelades] er fritaget fra godkendelsespligten, må inden for denne lovs anvendelsesområde kun markedsføres med en indlægsseddel, som bærer overskriften »Anvendelsesinformation«, og som skal indeholde følgende oplysninger i nedenstående rækkefølge på almindeligt forståeligt tysk, med en let læselig skrift og i overensstemmelse med angivelserne i § 11a: [Org. s. 12]

4. den nødvendige vejledning for en korrekt anvendelse vedrørende
 - a) dosering
 - b) indgiftsvejen
 - c) anvendeshyppighed med, om nødvendigt, angivelse af, hvornår lægemidlet kan eller bør anvendes

samt i nødvendigt omfang alt efter lægemidlets art,

 - d) behandlingens varighed, hvis den skal være fastlagt
 - e) vejledning i tilfælde af overdosering, manglende indtagelse eller oplysninger om risikoen for uønskede følger ved afbrydelse

- f) en udtrykkelig anbefaling om at søge råd hos læge eller apoteker, hvis der er spørgsmål vedrørende anvendelsen

[...]«

30 AMG's § 11a, stk. 1, første punktum, andet punktum, nr. 4, litra b), er affattet således:

»Den farmaceutiske virksomhed er forpligtet til på opfordring at stille en anvendelsesinformation for professionelle til rådighed for læger, tandlæger, dyrlæger og apotekere [udelades] for færdige lægemidler, som er omfattet af godkendelsespligten eller fritaget fra godkendelse. Denne skal bære overskriften »Anvendelsesinformation for professionelle« og indeholde følgende oplysninger i en let læselig skrift i overensstemmelse med det produktresumé, der er godkendt for lægemidlet i forbindelse med godkendelsen, og i følgende rækkefølge:

[...]

4. kliniske oplysninger

[...].

- b) dosering og anvendelsesart for voksne og, såfremt lægemidlet er beregnet til anvendelse til børn, for børn [org. s. 13]

[...]«

31 Såfremt myndigheden vil nægte at godkende en anmeldt ændring, skal den redegøre for og bevise, at nægtelsesgrundene foreligger [udelades].

32 Grundlaget for afgørelsen er i denne forbindelse de grunde til at nægte en godkendelse, som er anført i AMG's § 25, stk. 2, første punktum. Bestemmelsens nr. 1 og 2 er affattet således:

»Den kompetente forbundsmyndighed kan kun afslå tilladelsen, såfremt

1. de fremlagte dokumenter, herunder de dokumenter, som skal fremlægges på grundlag af en forordning udstedt af Det Europæiske Fællesskab eller Den Europæiske Union, er ufuldstændige
2. lægemidlet ikke er tilstrækkeligt kontrolleret ud fra det aktuelle videnskabelige niveau eller de øvrige videnskabelige data som omhandlet i § 22, stk. 3, ikke lever op til det aktuelle videnskabelige niveau
3. [...]«

33 Spørgsmålene i kendelsens konklusion er væsentlige for afgørelsen af den foreliggende sag og kan ikke besvares med tilstrækkelig sikkerhed ud fra Den Europæiske Unions Domstols hidtidige praksis og ved fortolkning af

artikel 34 TEUF og 36 TEUF under hensyntagen til direktiv 2001/83/EF, og de forelægges derfor Domstolen til præjudiciel afgørelse.

[udelades]

ARBEJDS
DOKUMENT