

Mål C-602/19

Begäran om förhandsavgörande

Datum för ingivande:

9 augusti 2019

Domstol som begär förhandsavgörande:

Verwaltungsgericht Köln (Tyskland)

Datum för beslutet att begära förhandsavgörande:

9 juli 2019

Klagande:

Kohlpharma GmbH

Motpart:

Förbundsrepubliken Tyskland

Verwaltungsgericht Köln

Beslut

I det förvaltningsrättsliga målet

Firma Kohlpharma GmbH, [utelämnas] Merzig,

klagande,

[utelämnas].

mot

Förbundsrepubliken Tyskland [utelämnas]

[utelämnas]

motpart,

avseende läkemedelslagstiftning ("Impromen 5 mg")

har sjunde avdelningen vid Verwaltungsgericht Köln

[utelämnas]

beslutat följande:

[Orig. s. 2] Målet förklaras [utelämnas] vilande.

Följande frågor avseende tolkning av artiklarna 34 och 36 FEUF hänskjuts med stöd av artikel 267 första stycket a och andra stycket FEUF till Europeiska unionens domstol:

1. Kräver principen om fri rörlighet för varor, vilken föreskrivs i artikel 34 FEUF, och även de principer om parallellimport av läkemedel som har utvecklats på denna grund, att den nationella registreringsmyndigheten samtycker till en ändring av uppgifterna om dosering av ett parallellimporterat läkemedel även när referensgodkännandet har upphört att gälla och ändringen motiveras med ett övertagande av uppgifterna avseende ett inhemskt läkemedel med i huvudsak samma aktiva substans, men med annan läkemedelsform, tillsammans med de uppgifter som är godkända i den exporterande staten för det parallellimporterade läkemedlet?
2. Får den nationella myndigheten på grundval av artiklarna 34 och 36 FEUF besluta att inte godkänna en sådan ändring med hänvisning till att parallellimportörer är undantagna från skyldigheten att lämna in periodiska säkerhetsrapporter och det, i avsaknad av ett inhemskt referensgodkännande, inte finns några aktuella uppgifter om nytta-riskförhållandet, och till att det befintliga inhemska godkännandet avser en annan läkemedelsform och, till skillnad från godkännandet för samma läkemedelsform i den exporterande staten, gäller för en annan koncentration av den aktiva substansen och det dessutom är otänkbart att ha en sammanfattning av två läkemedelsformer i informationstexterna?

Skäl

I.

1 Klaganden, Firma Kohlpharma GmbH (nedan kallad Kohlpharma) saluför, med stöd av EU-domstolens dom av den 20 maj 1976 i mål 104/75, ”De Peijper” [EU:C:1976/67] avseende den fria rörligheten för varor, genom ”parallellimport” ett läkemedel i tablettform i Förbundsrepubliken Tyskland. Läkemedlet är nationellt godkänt i Italien. **[Orig. s. 3]**

2 Genom beslut av den 17 september 1990 beviljade dåvarande Bundesgesundheitsamt (BGA) (den federala myndigheten för hälso- och sjukvård) Kohlpharma godkännande för parallellimport av det receptbelagda läkemedlet ”Impromen 5 mg” med läkemedelsformen ”tabletter” och den verksamma substansen ”bromperiodol” (godkännandenummer 226.50.00.00).

Användningsområdena uppgavs vara ”vissa former av psykoser som kräver behandling med neuroleptika”. Det tyska referensgodkännandet var utfärdat för läkemedlet ”Consilium 5 mg” (”Impromen 5 mg”), som har samma verksamma substans, i tablettform från företaget Janssen GmbH/Neuss, senare Janssen-Cilag (godkännandenummer 1156.01.01). Parallellimporten avsåg läkemedlet ”Impromen” i tablettform från företaget Prodotti Formenti S.r.l, Milano, som var godkänt (godkännandenummer 026017020) och såldes i Italien (innehavare av godkännande för försäljning: företaget Grunenthal Italia S.r.l.). Kohlpharma försäkrade den tyska registreringsmyndigheten skriftligen om att importen uteslutande skulle avse det läkemedel som detta läkemedelsföretag saluförde i Italien. Godkännandet för parallellimport beviljades år 1990 med förbehållet att det skulle anpassas till framtida ändringar av det tyska referensgodkännandet och förlängdes år 2002. Texterna i användningsanvisningarna och produktresumén anpassades härvid till användningsanvisningarna och produktresumén i referensgodkännandet. Om ytterligare en ansökan om förlängning som ingavs år 2005 meddelades inget beslut.

3 I Tyskland har ”Consilium 5 mg” (”Impromen 5 mg”) i tablettform senast också godkänts för användning vid vissa former av psykoser som kräver behandling med neuroleptika. Utöver detta beviljades godkännande för läkemedelsformen ”droppar”. Innehavaren av referensgodkännandet använde senast en kombinerad produktresumé för de båda läkemedelsformerna. Det senaste partiet av detta läkemedel i tablettform släpptes enligt motparten ut på marknaden i Tyskland den 30 juni 2007. Därefter aktualiserades informationen till användaren och produktresumén en sista gång den 20 april 2005. Sedan den 30 juni 2010 gäller referensgodkännandet inte längre. Sedan dess säljs preparatet bara i form av droppar i Tyskland, medan både ”Impromen” droppar och ”Impromen” tabletter är nationellt godkända och saluförs i Italien. Enligt oemotsagda uppgifter från Tyskland finns det inget godkännande för läkemedlet i tablettform i någon annan medlemsstat i unionen utom i Italien. **[Orig. s. 4]**

4 Därefter anmälde Kohlpharma ändringar av texterna i informationen till användaren och i produktresumén för det omtvistade läkemedlet till Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (det tyska institutet för läkemedel och medicinska produkter) (nedan kallat BfArM) i enlighet med slutsatserna i etappbeslutet ”Antipsykotika” (antipsykotika).

5 Den 30 november 2015 anmälde Kohlpharma bland annat ändringar av informationen till användaren och produktresumén beträffande doseringen av det importerade tablettpreparatet till BfArM i enlighet med 29 § i Arzneimittelgesetz (den tyska läkemedelslagen) (nedan kallad AMG). I punkt 4.2 i produktresumén angavs följande:

”Dosering

Den dagliga dosen måste beräknas individuellt. Den lägsta verksamma orala inledande dosen bör ges. Den optimala underhållsdosen är i allmänhet 1–10 mg en

gång dagligen. För intag av en mindre eller bestämd mängd bromperidol finns läkemedelsformen IMPROMEN droppar (*finns för närvarande inte i Kohlpharmas sortiment) (i genomsnitt motsvarar 5 mg 1 tablett).

Titring

Eftersom den antipsykotiska effekten kan bedömas redan 24 timmar efter administrering kan titringen till effektiv dos utföras dagligen. Det gör det möjligt att uppnå önskad verkan inom ungefär 3 dagar.

Dos Anpassning

Dosen kan ökas med högst 10 mg i veckan, varvid en maximal daglig dos på 50 mg inte får överskridas.

När önskad verkan har uppnåtts minskas dosen med 10 mg i veckan till den lägsta dos med vilken önskad verkan bibehålls.

[utelämnas]

Subakut och kronisk schizofreni

2–3 ml lösning 1 gång dagligen (motsvarar 4–6 mg bromperidol). För detta finns i förekommande fall läkemedelsformen IMPROMEN droppar (*finns inte i Kohlpharmas sortiment för närvarande). Vid en dosering på 5 mg bromperidol ska en tablett tas dagligen.

Dosering för äldre patienter

För äldre patienter ska dosen halveras. [Orig. s. 5]

Barn och ungdomar

[utelämnas]

Administreringssätt

IMPROMEN 5 mg tabletter bör tas med lite vätska som en engångsdos, vanligtvis efter kvällsmaten, på det sätt som läkaren har bestämt.

[utelämnas]”

6 Informationen till användaren formulerades på motsvarande sätt. Texterna grundade sig på innehållet i de aktuella doseringsanvisningarna för dropparna som var godkända i Tyskland.

7 I Italien används samma texter för droppar och tabletter. Där anges följande i informationen till användaren:

”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.“

Enligt den tyska översättning som Kohlpharma har framlagt:

”Ta alltid detta läkemedel exakt så som avtalats med din läkare eller apotekspersonal. Fråga din läkare eller apotekspersonal, om du inte är säker.

Den rekommenderade dagliga dosen är mellan 1 mg och 15 mg med en optimal genomsnittlig daglig dos på 5 mg. Din läkare kommer att bestämma vilken dos som är lämplig för dig med hänsyn till ditt tillstånd och beroende på resultatet av behandlingen.

Ta dropparna eller tablettorna en gång dagligen. **[Orig. s. 6]**

Impromen lösning, antal droppar som du ska ta: dosen 5 mg motsvarar 11 droppar.”

8 I en skrivelse till Kohlpharma av den 25 februari 2016 meddelade BfArM att de anmälda ändringarna beträffande doseringen enligt 29 § stycke 2a AMG inte godtogs. Redan tidigare har det enligt BfArM vid upprepade tillfällen lämnats meddelande om att godkännandet för parallellimport beviljats med förbehållet att det alltid skulle anpassas till referensgodkännandet. En sådan anpassning har som bekant inte varit möjlig sedan flera år tillbaka. Kohlpharma försöker nu avhjälpa detta genom att använda texterna för företaget Eumedicas ”Impromen droppar 2 mg/ml”. Detta är inte möjligt, vilket de anmälda texterna tydligt visar. Med dropparna kan nämligen behandlingen påbörjas med ½ ml = 1 mg, medan tablettor endast kan sättas in med 5 mg. En individuell dosanpassning är inte möjlig på samma sätt med tablettorna. Dessutom är doseringen vid kronisk och subakut schizofreni och för äldre personer inte genomförbar med tablettor. Referensgodkännandet avser inte ”Impromen droppar 2 mg/ml”. Försöket till anpassning är inte möjligt enligt lagstiftningen.

9 Kohlpharma överklagade detta beslut. Anpassningen avser enligt Kohlpharma en produkt med samma aktiva substans, och uppgifterna för dropparna tillämpas på läkemedelsformen ”tablett”. Dessutom har läkaren ansvar för användningen, och man kan utgå från att tablettorna används för patienter för vilka dosen redan har ställts in. Preparatet är ett viktigt och etablerat alternativ.

10 Genom omprövningsbeslut av den 1 juli 2016 avslog BfArM Kohlpharmas överklagande som ogrundat. Myndigheten hänvisade till motiveringen i det ursprungliga beslutet. Den förklarade att Kohlpharma skapar osäkerhet genom att hänvisa till den andra läkemedelsformen ”droppar” och försämrar compliance. Just när det gäller ett läkemedel för behandling av schizofreni är detta inte förenligt med kravet på läkemedelssäkerhet.

11 Kohlpharma överklagade ovanstående beslut den 1 augusti 2016. [**Orig. s. 7**]

12 Den anmälda formuleringen är enligt Kohlpharma baserad på den tyska texten och en jämförelse med de italienska texterna till ”Impromen tabletter”. Även tillverkarens varningsanvisningar för läkemedlet som är godkänt i Tyskland i droppform har övertagits. BfArM är skyldigt att godkänna en anmälan av ändringar och kan inte hänvisa till att doseringen av tabletterna är 5 gånger högre än för droppar vid påbörjande av en behandling. Standarddoseringen på 5 mg/dag är densamma för de båda läkemedelsformerna. För mindre mängder hänvisas uttryckligen till de droppar som finns tillgängliga i Tyskland. Läkaren har ansvar för doseringen i fråga och förskriver eventuellt dropparna, om det behövs en mer exakt dosering.

13 Vägran att godkänna ändringarna är också svårbegriplig, eftersom den får till följd att produkten finns på marknaden med inaktuella texter. Kohlpharma har tagit sitt ansvar genom att anpassa lydelsen av den information till användaren som i används i Italien till de strängare kraven i Tyskland för dropparna. Myndigheten anser tydligen att tabletterna på det hela taget kan ifrågasättas sedan referensgodkännandet upphört att gälla.

14 En individuell dosering är möjlig också med tabletterna, eftersom de har en skåra. Eftersom dropparnas och tabletternas verkningsätt inte skiljer sig åt används samma information till användaren i Italien. Det har dessutom erkänts i EU-domstolens praxis att ett beviljat godkännande för parallellimport inte slutar gälla genom att referensgodkännandet slutar gälla. Det åligger snarare parallellimportören att göra de anpassningar som behövs och informera sig på lämpligt sätt.

15 I förevarande mål har Kohlpharma yrkat

att BfArM:s beslut av den 25 februari 2016 i form av omprövningsbeslutet av den 1 juli 2016 ska upphävas och Förbundsrepubliken Tyskland åläggas att godkänna anmälan om ändringar av den 30 november 2015.

16 Förbundsrepubliken Tyskland har yrkat

att talan ska ogillas. [**Orig. s. 8**]

17 Förbundsrepubliken Tyskland har ifrågasatt Kohlpharmas argument och förklarat följande: Saluföringen av läkemedlet följer inte längre godkännandet för

parallellimport. Godkännandet för parallellimport av läkemedlet beviljades med förbehållet att det skulle anpassas till framtida ändringar av referensgodkännandet. Den anmälda ändringen kunde inte utgöra en sådan anpassning, eftersom det inte längre finns något referensgodkännande. Det finns ingen parallell till dropparna som är godkända i Tyskland. Produkten ”Impromen droppar, 2 mg/ml lösning” (godkännandenummer 1156.00.02) har en helt annan läkemedelsform och därmed också annan dosering. Även vid parallellimport medför en ändring av läkemedelsformen krav på nytt godkännande enligt 29 § stycke 3 första meningen led 2 AMG. Dessutom skiljer sig de informationstexter som används i Italien och de texter som används i Tyskland för dropparna avsevärt från varandra. Vidare är koncentrationerna av den aktiva substansen olika för dropparna. Medan koncentrationen är 10 mg/ml i det italienska godkännandet är den 2 mg/ml i det tyska. Slutligen är det otänkbart att slå ihop två läkemedelsformer i information till användaren.

18 En individuell anpassning av dosen är inte möjlig med tablettorna och säkerställs inte genom den befintliga skåran, i synnerhet som det inte finns några uppgifter om brotthållfasthet och delningsprecision. Eftersom parallellimportörer enligt 63d § stycke 6 andra meningen AMG är undantagna från skyldigheten att lämna in periodiska säkerhetsrapporter (PSUR) finns det inte heller några aktuella uppgifter om nytta-riskförhållandet för preparatet i tablettform.

19 Vid den muntliga förhandlingen den 9 juli 2019 bekräftade parterna sina olika uppfattningar.

20 [utelämnas] [Orig. s. 9]

II.

21 Målet ska förklaras vilande och ett förhandsavgörande inhämtas från Europeiska unionens domstol med stöd av artikel 267 första stycket a och andra stycket FEUF beträffande tolkningen av tillämpningsområdet för artikel 34 FEUF med hänsyn till domstolens praxis beträffande villkoren för godkännande för parallellimport av läkemedel.

22 Kohlfarma har ett godkännande för parallellimport för läkemedlet ”Impromen 5 mg” tabletter som Bundesinstitut für Arzneimittel- und Medizinprodukte (BfArM) har beviljat i ett förenklat förfarande i egenskap av behörig högre federal myndighet. Godkännandet beviljades med förbehållet att det skulle anpassas till framtida ändringar av det nationella referensgodkännandet. Detta upphörde dock att gälla den 30 juni 2010.

23 Domstolen har vid upprepade tillfällen förklarat att det av artikel 34 FEUF följer att en medlemsstat inte får hindra parallellimport av ett läkemedel genom att kräva att importören upprätthåller samma krav som de krav som gäller för företag som ansöker om godkännande för försäljning för första gången.

24 Domstolen har vidare slagit fast att giltigheten av ett godkännande för parallellimport i princip inte är beroende av att det nationella referensgodkännandet fortfarande gäller. En nationell reglering enligt vilken en återkallelse, på innehavarens begäran, av ett godkännande för försäljning av ett referensläkemedel medför att godkännandet för parallellimport av detta läkemedel automatiskt upphör att gälla strider mot principen om den fria rörligheten för varor (dom av den 10 september 2002 i mål C-172/00, Ferring (EU:C:2002:474), dom av den 8 maj 2003 i mål C-15/01 (Paranova Läkemedel m.fl., EU:C:2003:256), punkt 46). Det rör sig därmed i första hand om ett fall med avstående från referensgodkännande eller ett fall där godkännandet upphör att gälla på grund av att det har gått för lång tid, vilket är relevant i det aktuella fallet. Detta gäller dock endast när parallellimporten av läkemedlet inte hindrar ett effektivt skydd för människors liv och hälsa i den mening som avses i artikel 36 FEUF (senast gällande ett fall med parallellimport av ett generikum, dom av den 3 juli 2019 i mål C-387/18 (Delfarma, EU:C:2019:556)). [**Orig. s. 10**]

25 Den hänskjutande domstolen anser inte att det för närvarande finns tillräckligt stöd för att ett effektivt skydd för människors liv och hälsa i den mening som avses i artikel 36 FEUF hotas. Förbundsrepubliken Tyskland har hänvisat till att doseringsföreskrifterna för dropparna innehåller krav som inte kan uppfyllas med tabletter. Förbundsrepubliken Tyskland har dessutom betonat att parallellimportörer är undantagna från skyldigheten att lämna in periodiska säkerhetsrapporter (PSUR) och att koncentrationen av den aktiva substansen i dropparna som är godkända i Tyskland skiljer sig från dropparna som är godkända i Italien.

26 Mot denna bakgrund ställs frågan om möjligheterna och villkoren för att ändra ett godkännande för parallellimport efter det att det nationella referensgodkännandet har upphört att gälla. Den hänskjutande domstolen anser att sådana ändringar inte automatiskt är uteslutna och att de ska bedömas enligt samma kriterier som de kriterier som gäller för beviljande av godkännande för parallellimport. De torde inte kunna godkännas om något av de skäl för avslag som nämns i artikel 26 i direktiv 2001/83/EG föreligger. Eftersom det emellertid inte finns något nationellt referensgodkännande är det oklart enligt vilka kriterier en parallellimportör kan motivera en senare ändring.

27 Kohlfarma motiverar ändringen av doseringsanvisningarna för de parallellimporterade tabletterna med att uppgifterna om dropparna som fortfarande är godkända i Tyskland delvis övertagits och att det har gjorts en avstämning med texterna till tabletterna som är godkända i Italien. Förbundsrepubliken Tyskland godtar inte detta tillvägagångssätt, eftersom det strider mot regelverket för parallellimport.

28 Registreringsmyndigheten har härvid tillämpat den nationella bestämmelsen i 29 § stycke 2a AMG på ändringen av godkännandet för parallellimport. I denna föreskrivs följande:

”En ändring

1. av uppgifterna enligt 10, 11 och 11a §§ om dosering, användningens art eller varaktighet, av användningsområdena, såvida det inte rör sig om tillägg eller ändring av en indikation som hör till ett annat **[Orig. s. 11]** terapiområde, om en begränsning av kontraindikationerna, biverkningarna eller interaktionerna med andra läkemedel,
2. av de verksamma ämnena, med undantag av de aktiva substanserna,
3. till en läkemedelsform som är jämförbar med den godkända läkemedelsformen,
- 3a. [utelämnas]
4. i samband med väsentliga ändringar i tillverkningsprocessen, administreringsättet, specifikationen eller renhetsprofilen för den aktiva substansen eller läkemedlet som kan ge en betydande effekt på läkemedlets kvalitet, säkerhet eller effektivitet, [utelämnas]
5. av förpackningsstorleken, och
6. [utelämnas],

får inte göras förrän den behöriga högre federala myndigheten har gett sitt samtycke. [utelämnas] Myndigheten ska anses ha gett sitt samtycke om ändringen inte har ifrågasatts inom tre månader.”

29 11 § stycke 1 led 4 har följande lydelse:

”Färdiga läkemedelsprodukter som utgör läkemedel i den mening som avses i 2 § stycke 1 eller 2 led 1 och som inte [utelämnas] är undantagna från kravet på godkännande får bara släppas ut på marknaden i tillämpningsområdet för denna lag med en bipacksedel som har rubriken ”Information till användaren” och innehåller följande uppgifter i nedanstående ordningsföljd, lättförståeliga på tyska, med lättläst skrift och i överensstämmelse med uppgifterna enligt 11a §: **[Orig. s. 12]**

4. för en korrekt användning nödvändiga anvisningar om
 - a) dosering,
 - b) administreringsätt,
 - c) hur ofta läkemedlet ska administreras, vid behov med angivande av lämplig tid när läkemedlet kan eller måste administreras,

samt, om det är nödvändigt och beroende på läkemedlets art,

- d) behandlingstidens längd, om denna bör begränsas,
- e) anvisningar i händelse av överdosering, i händelse av att läkemedlet inte har tagits, eller påpekanden om risken för oönskade konsekvenser till följd av avslutad behandling,
- f) en särskild rekommendation om att vid frågor om användningen rådgöra med läkare eller apotekspersonal;

...”

30 I 11a § stycke 1 första meningen och andra meningen led 4 b AMG anges följande:

”Läkemedelsföretaget är skyldigt att på begäran tillhandahålla läkare, tandläkare, veterinärer, apotekspersonal [utelämnas] användningsinformation för yrkesmässigt bruk (produktresuméer) beträffande färdiga läkemedel som omfattas av krav på godkännande eller är undantagna från kravet på godkännande [utelämnas]. Informationen ska ha rubriken ”Produktresumé” och innehålla följande uppgifter med lättläst skrift i överensstämmelse med den sammanfattning av läkemedlets kännetecken som godtagits i samband med godkännandet:

...

4. kliniska uppgifter

...

b) dosering och administreringsätt för vuxna och, om läkemedlet är avsett för barn, för barn, [**Orig. s. 13**]

...”

31 Om myndigheten avser att neka samtycke till en anmälan om ändringar, är den skyldig att förklara och bevisa att det finns skäl för avslag [utelämnas].

32 Beslutet ska grundas på de skäl för att vägra godkännande som räknas upp i 25 § stycke 2 första meningen AMG. Leden 1 och 2 i bestämmelsen har följande lydelse:

”Behörig federal myndighet får avslå en ansökan om godkännande endast om

1. de handlingar som har lämnats in, inklusive sådana handlingar som ska lämnas in enligt en EG- eller EU-förordning, är ofullständiga,
2. läkemedlet inte har prövats tillräckligt i enlighet med de vetenskapliga rönen, eller om det andra forskningsmaterialet enligt 22 § stycke 3 inte motsvarar de vetenskapliga rönen,

3. ...”.

33 De frågor som har betydelse för utgången i målet och som framgår av ovanstående beslut kan inte besvaras tillräckligt säkert med ledning av praxis från Europeiska unionens domstol eller genom en tolkning av artiklarna 34 och 36 FEUF med hänsyn till direktiv 2001/83/EG, och de ska således hänskjutas till domstolen för ett förhandsavgörande.

[utlämnas]

ARBETSDOKUMENT