

Sag C-589/23

Anmodning om præjudiciel afgørelse

Dato for indlevering:

25. september 2023

Forelæggende ret:

Bundesgerichtshof (Tyskland)

Afgørelse af:

14. september 2023

Sagsøgte og revisionsappellanter:

Cassella-med GmbH & Co.KG

MCM Klosterfrau Vertriebsgesellschaft mbH

Sagsøger og revisionsindstævnt:

Verband Sozialer Wettbewerb e. V.

BUNDESGERICHTSHOF (forbundsdomstol)

KENDELSE

[udelades]

i sagen

1. Cassella-med GmbH & Co. KG, [udelades] Köln,
2. MCM Klosterfrau Vertriebsgesellschaft mbH, [udelades] Köln,

sagsøgte og revisionsappellanter,

[udelades]

mod

Verband Sozialer Wettbewerb e. V., [udelades] Berlin,

sagsøger og revisionsinstævnt,

[udelades]

Bundesgerichtshofs I. afdeling for civile sager har den 14. september 2023
[udelades]

afsagt følgende kendelse:

- I. Sagen udsættes.
- II. Den Europæiske Unions Domstol forelægges følgende spørgsmål vedrørende fortolkningen af artikel 1, nr. 2), litra b), første alternativ, i direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler (EFT 2001, L 311, s. 67) til præjudiciel afgørelse:

Foreligger der en farmakologisk virkning som omhandlet i artikel 1, nr. 2), litra b), første alternativ, i direktiv 2001/83/EF, når det pågældende stof (i den foreliggende sag D-mannose) ved hjælp af en reversibel binding til bakterier, som formidles ved hjælp af hydrogenbindinger, forhindrer, at bakterierne binder sig til humane celler (i den foreliggende sag blærevæggen)?

Præmisser:

- 1 A. Sagsøgeren er en registreret forening, hvis vedtægtsmæssige opgaver omfatter varetægelse af medlemmernes erhvervmæssige interesser. Størstedelen af dens medlemmer sælger lægemidler og medicinsk udstyr.
- 2 Sagsøgte nr. 1) solgte produktet »Femannose®« som medicinsk udstyr »til behandling og forebyggelse af cystitis (blærebetændelse) samt andre urinvejsinfektioner«. Produktet indeholdt som væsentlige bestanddele D-mannose og tranebærekstrakt. Sagsøgte nr. 2) driver en internet-side, hvor produktet blev tilbudt indtil midten af oktober 2017. Siden oktober 2017 har sagsøgte nr. 1) markedsført produktet uden ingrediensen tranebærekstrakt under betegnelsen »Femannose® N«. På emballagen står der nu »til forebyggelse og understøttende behandling af cystitis (blærebetændelse) samt andre urinvejsinfektioner«. Sagsøgeren er af den opfattelse, at produkterne ikke kan markedsføres som medicinsk udstyr, men at der i stedet er tale om lægemidler, hvilket de er uomtvistet ikke er godkendt som. Efter forgæves opfordring har sagsøgeren har nedlagt påstand om, at sagsøgte nr. 1) sanktioneret af nærmere betegnede sanktioner dømmes til at undlade at markedsføre produktet »Femannose« som medicinsk udstyr som led i handel og/eller lade det markedsføre og at markedsføre produktet »Femannose N« som medicinsk udstyr og/eller lade det markedsføre og/eller reklamere for det som det fremgår af den forelagte reklame, og at sagsøgte nr. 2) sanktioneret af nærmere betegnede sanktioner dømmes til at undlade at reklamere for produktet »Femannose« som led i handel, såfremt dette

sker på den måde, som fremgår af den forelagte internetreklame. Sagsøgeren har endvidere nedlagt påstand om erstatning af generelle rykkeromkostninger samt renter.

- 3 Landgericht (regional ret i første instans) gav sagsøgeren medhold (LG Köln, dom af 15.1.2020 84 O 224/17, juris). Appeldomstolen forkastede sagsøgtes appel (OLG Köln, PharmR 2021, 144). De sagsøgte har med deres revisionsappel, som sagsøgeren har begæret forkastet, atter nedlagt påstand om frifindelse.
- 4 Den forelæggende ret har udsat sagen i betragtning af to præjudicielle anmodninger indgivet af Bundesverwaltungsgericht (forbundsdomstol) til Den Europæiske Unions Domstol (BVerwG, ZMGR 2021, 380 og PharmR 2021, 593). Domstolen har i mellemtiden afgjort de præjudicielle anmodninger (Domstolens dom af 19.1.2023 – C-495/21 und C-496/21, PharmR 2023, 160 – Forbundsrepublikken Tyskland (næsedråber)).
- 5 B. Afgørelsen af appellen afhænger af fortolkningen af artikel 1, nr. 2), litra b), første alternativ, i direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler. Før der træffes afgørelse om revisionsappellen, skal sagen derfor udsættes, og der indhentes i henhold til artikel 267, stk. 1, litra b), og stk. 3, TEUF en præjudiciel afgørelse fra Den Europæiske Unions Domstol.
- 6 I. Appeldomstolen anførte i det væsentlige, at sagsøgeren er berettiget til at få nedlagt det konkurrenceretlige forbud, som der er nedlagt påstand om, idet sagsøgte nr. 1) overtrådte § 3a i Heilmittelwerbegesetz (lov om lægemiddelreklamer) og sagsøgte nr. 2) overtrådte § 21 i Arzneimittelgesetz (lægemiddeloven). De omhandlede produkter er lægemidler efter funktion, som ikke må markedsføres uden godkendelse. Produkterne har farmakologisk virkning, da der sker en interaktion mellem deres primære virksomme stof (D-mannose) og en cellulær bestanddel. Produkterne genopretter, ændrer eller påvirker også menneskets fysiologiske funktioner signifikant. Den påbudte samlede afvejning under hensyntagen til produktets øvrige egenskaber fører ligeledes til det resultat, at produkterne skal anses for lægemidler efter funktion.
- 7 II. Appeldomstolen bekræftede korrekt sagsøgerens søgsmålskompetence i henhold til § 8, stk. 3, nr. 3, i Gesetz gegen den unlauteren Wettbewerb (konkurrenceloven) i den affattelse, der var gældende indtil den 30. november 2021 (jf. konkurrencelovens § 15a, stk. 1). Forbuddet i lov om lægemiddelreklamer § 3a, første punktum, mod reklame for lægemidler, som er godkendelsespligtige, og som ikke er godkendt eller anses for godkendt i henhold til de lægemiddelretlige forskrifter, og forbuddet i lægemiddelovens § 21, stk. 1, første punktum, mod at markedsføre færdige lægemidler, som ikke er godkendt af den kompetente forbundsmyndighed, eller som Det Europæiske Fællesskab eller Den Europæiske Union ikke har givet markedsføringstilladelse til, er – som appeldomstolen korrekt lagde til grund – bestemmelser, der regulerer de handlendes adfærd på markedet som omhandlet i konkurrencelovens § 3a, og hvis

overtrædelse mærkbart forringer de berørte markedsaktørers interesser (jf. BGH, dom af 25.6.2015 – I ZR 11/14, PharmR 2016, 82 (juris præmis 9) – Chlorhexidin, og den deri nævnte retspraksis). Såfremt appeldomstolen med rette lagde til grund, at der er sket en overtrædelse af § 3a, første punktum, i lov om lægemiddelreklame og af lægemiddelovens § 21, stk. 1, første punktum, foreligger der derfor en kommerciel handling, som er illoyal i henhold til konkurrencelovens § 3a og ulovlig i henhold til konkurrencelovens § 3, stk. 1, og som på grund af den foreliggende risiko for gentagelse kan begrunde et krav om undladelse (konkurrencelovens § 8, stk. 1, første punktum).

- 8 III. Revisionsappellens afgørelse afhænger af, om appeldomstolen med rette lagde til grund, at der foreligger en overtrædelse af lov om lægemiddelreklames § 3a, første punktum, og lægemiddelovens § 21, stk. 1, første punktum, fordi sagsøgte nr. 1)'s produkter har en farmakologisk virkning, som nævneværdigt kan påvirke menneskers fysiologiske funktioner og derfor er lægemidler efter funktion som omhandlet i lægemiddelovens § 2, stk. 1, nr. 2), litra a), og artikel 1, nr. 2), litra b), i direktiv 2001/83/EF.
- 9 1. Lægemidler er i henhold til lægemiddelovens § 2, stk. 1, nr. 2), litra a), bl.a. stoffer eller præparater af stoffer, som kan anvendes i eller gives til mennesker med henblik på enten at genoprette, ændre eller påvirke de fysiologiske funktioner ved at udøve en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk virkning. Bestemmelsen tjener til gennemførelse af artikel 1, nr. 2), litra b). første alternativ, i direktiv 2001/83/EF og skal derfor fortolkes i overensstemmelse med EU-retten (BGH, dom af 8.1.2015 – I ZR 141/13, GRUR 2015, 811 (juris præmis 9) = WRP 2015, 969 – mundskyllemiddel II). I henhold til artikel 1, nr. 2), litra b), første alternativ, i direktiv 2001/83/EF skal der ved »lægemiddel« forstås ethvert stof eller enhver sammensætning af stoffer, der kan anvendes i eller gives til mennesker med henblik på enten at genoprette, ændre eller påvirke fysiologiske funktioner ved at udøve en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk virkning. I henhold til artikel 2, stk. 2, i direktiv 2001/83 (gennemført ved lægemiddelovens § 2, stk. 3a) finder dette direktiv anvendelse i tilfælde af tvivl om, hvorvidt et produkt ud fra en samlet bedømmelse af dets egenskaber kan være omfattet af definitionen af lægemiddel og definitionen af et produkt henhørende under anden EU-lovgivning.
- 10 2. Ifølge de principper, der er opstillet i Den Europæiske Unions Domstols og den forelæggende rets praksis, skal begrebet lægemiddel fortolkes bredt. Dette gælder også for lægemidler efter funktion som omhandlet i artikel 1, nr. 2), litra b), i direktiv 2001(83/EF (jf. Domstolens dom af 20.9.2007 – C-84/06, Sml. 2007, I-7609 (juris præmis 31) – Antroposana; BGH, kendelse af 18.10.2012 – I ZR 38/12, GRUR-RR2013, 272 (juris præmis 7) og den deri nævnte retspraksis). Det påhviler den, der påberåber sig det, at godtgøre og i tilfælde af indsigelse at bevise, at der er tale om et lægemiddel efter funktion (jf. BGH, dom af 25.6.2015 – I ZR 205/13, GRUR 2016, 302 (juris præmis 13] = WRP 2016, 191 – mundskyllemiddel III, og den deri nævnte retspraksis). Det tilkommer de nationale domstole at prøve, om det omhandlede produkt er et lægemiddel efter

funktion (jf. Domstolens dom af 6.9.2012 – C-308/11, GRUR 2012, 1167 (juris præmis 35) = WRP 2013, 175 – Chemische Fabrik Kreussler; BGH, GRUR-RR 2013, 272 (juris præmis 7)). Hvis der ikke foreligger videnskabelige resultater, som dokumenterer en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk virkning, kan det ikke lægges til grund, at der er tale om et lægemiddel efter funktion (jf. Domstolens dom GRUR2012, 1167 (juris præmis 30) – Chemische Fabrik Kreussler, og den deri nævnte retspraksis; PharmR 2023, 160 præmis 44 – Forbundsrepublikken Tyskland (næsedråber)).

- 11 Relevante indikationer for konkretisering af begrebet »farmakologisk virkning« som omhandlet i artikel 1, nr. 2, litra b), i direktiv 2001/83/EF kan udledes af retningslinjerne for afgrænsning af lægemidler og medicinsk udstyr (»Medical Devices: Guidance document – Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, as integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative«, MEDDEV 2.1/3 rev. 3; herefter »MEDDEV-retningslinjerne«), som blev udarbejdet af en europæisk ekspertgruppe bestående af repræsentanter for myndigheder og industri under ledelse af Europa-Kommissionen, mens direktiv 93/42/EØS af 14. juni 1993 om lægemidler var gældende (jf. BGH, dom af 24.6.2010-1 ZR 166/08, GRUR 2010, 1026 (juris præmis 17) = WRP 2010, 1393 – fotodynamisk terapi; dom af 24.11.2010 -IZR 204/09, PharmR 2011, 299 (juris præmis 14) og den deri nævnte retspraksis; vedrørende retningslinjerne for afgrænsning af direktiv 76/768/EØS om kosmetiske midler fra direktiv 2001/83/EF om lægemidler jf. Domstolens dom GRUR 2012, 1167 (juris præmis 21-27) – Chemische Fabrik Kreussler; BGH, PharmR 2016, 82 (juris præmis 11) – klorhexidin, og den deri nævnte retspraksis), som imidlertid ikke i sig selv er retligt bindende (jf. Domstolens dom GRUR 2012, 1167 (juris præmis 23) – Chemische Fabrik Kreussler). I disse retningslinjer, som i mellemtiden er blevet afløst af retningslinjerne »Guidance on borderline between medical devices and medicinal products under Regulation (EU) 2017/745 on medical devices« (MDCG 2022-5), er anført:

»Pharmacological means« is understood as an interaction between the molecules of the substance in question and a cellular constituent, usually referred to as a receptor, which either results in a direct response, or which blocks the response to another agent. Although not a completely reliable criterion, the presence of a dose-response correlation is indicative of a pharmacological effect.

På dansk: Ved »farmakologisk virkning« forstås en interaktion mellem molekylerne i det pågældende stof og en cellestruktur, almindeligvis betegnet som receptor, som enten udløser en direkte respons eller blokerer for en anden agens' respons. Tilstedeværelsen af en dosis-virkning-relation udgør i denne forbindelse en indikation af en farmakologisk effekt, selv om det ikke er et fuldstændigt troværdigt kriterium.

- 12 3. Appeldomstolen lagde de beskrevne principper til grund og fastslog, at de omtvistede produkter har en farmakologisk virkning.

- 13 Som begrundelse henviste appeldomstolen til udtalelserne fra den af retten udpegede sagkyndige og anførte, at det primære virksomme stof er D-mannose, en monosaccharid, som har stor betydning for menneskets stofskifte, især i forbindelse med glykosylering af molekyler. Disse benytter bakterier for at binde sig til menneskers slimhinder eller andre overflader. Til dette formål råder bakterierne over adhæsiner. På *Escherichia coli*-bakterier sidder der i enden af de såkaldte fimbrier adhæsinet FimH. Ved hjælp af FimH hæfter fimbrierne sig til blærevæggen og forhindrer, at bakterierne bliver skyllet ud med urinstrømmen. Desuden sætter FimH også den biokemiske proces i gang efter bakteriernes anheftning til blæreslimhindens overflade. Der sker en transkription af forskellige gener og forskellige biokemiske processer i værtscellen, som til sidst fører til en form for opdeling af cellemembranen og indelukkelse af bakterien i den menneskelige celle.
- 14 D-mannoses primære virkning består i at binde sig til FimH i urinen og således blokere for bindingen mellem FimH og de mannoseholdige strukturer i blærevæggen. Idet der blokeres for den videre interaktion mellem den bakterielle FimH og kroppens egne celler, gribes der ind i bakteriens fysiologiske processer og i urinvejsinfektionens patofysiologiske processer. For bakteriens vedkommende kan der som svar på FimH's binding til mannoseholdige strukturer observeres en ændring af forskellige geners transkription. Dette kan i henhold til definitionen i MEDDEV-retningslinjerne snarest fortolkes således, at D-mannosen virker på FimH-adhæsiner som en blokering af responsen på en anden agens. D-mannose forårsager en blokering af fysiologiske processer i bakterierne, som indebærer en binding til menneskets celler, gennem den specifikke binding til disse bakteriers cellestrukturer. Som følge af blokeringen af bindingen mellem FimH på bakterien og de mannosylerede strukturer på blærevæggen udebliver den biokemiske reaktion mellem bakterien og værtscellen. Der findes en interaktion mellem D-mannose-molekyler og en cellulær bestanddel. Bakteriecellen reagerer åbenbart med biokemiske processer på bindingen mellem FimH og D-mannoseholdige overfladestrukturer. Det er ikke væsentligt, om D-mannosens binding til bakterien er reversibel.
- 15 4. Idet appeldomstolen indtog det standpunkt, at D-mannose virker på FimH-adhæsiner som omhandlet i MEDDEV-retningslinjerne som blokering af responsen på en anden agens, anså den det andet alternativ i retningslinjernes definition af begrebet »farmakologisk virkning« for opfyldt, som forudsætter en interaktion mellem molekylerne i det omhandlede stof og en cellulær bestanddel, sædvanligvis betegnet som receptor, som blokerer for responsen eller reaktionen (»response«) på en anden agens (»to another agent«). Det skal afklares, om appeldomstolen dermed lagde en korrekt forståelse af begrebet farmakologisk virkning til grund.
- 16 a) Revisionsappellanterne er af den opfattelse, at det virksomme stof D-mannose i modsætning til appeldomstolens opfattelse ikke indgår i en interaktion med en cellulær bestanddel. En interaktion forudsætter en irreversibel interaktion induceret af det virksomme stof mellem stoffet og en cellulær bestanddel på

grundlag af en forudgående binding. En fysisk reversibel binding begrundes derimod kun en interaktion, som ikke er et tilstrækkeligt kriterium for den nødvendige kemisk-farmakologiske interaktion. Det er ikke konstateret, at der udløses processer mellem D-mannose og bakterien, og i givet fald hvilke. Stoffet interagerer hverken med et skadeligt signalstof eller med en menneskelig målcelle på en relevant måde, men bevirker kun, at det skadelige signalstof skylles uforandret ud af kroppen. En (reversibel) binding alene til en bakterie kan ikke sidestilles med en binding til en human målcelle.

- 17 aa) Revisionsappellanterne gør – som udgangspunkt ukorrekt – gældende, at det ikke er konstateret, at der udløses processer mellem D-mannose og bakterien, og i givet fald hvilke.
- 18 (1) Appeldomstolen anførte, at bakteriecellen reagerer med biokemiske processer på bindingen mellem FimH og D-mannoseholdige overfladestrukturer; der gribes ind i bakteriens fysiologiske processer og i urinvejsinfektionens patofysiologiske processer, og fra bakteriens side kan der som svar på FimH's binding til mannoseholdige strukturer observeres en ændring af transkriptionen af forskellige gener. Dermed redegjorde appeldomstolen under udøvelse af den vurdering af sagens realitet, der påhviler den, udførligt for, at bakterien reagerer på D-mannose, og på hvilken måde.
- 19 (2) Den sagkyndige, hvis udtalelser appeldomstolen refererede til, oplyste derudover imidlertid også, at det må lægges til grund, at også bindingen mellem FimH og frigjorte D-mannose-molekyler initierer i det mindste en del af de biokemiske processer for en vævsinvasion, som imidlertid er forgæves og ikke kan være identiske med responsen på bindingen til humane cellers D-mannoseholdige overfladestrukturer. Med dette som udgangspunkt er det ikke konstateret, at den interaktion, som appeldomstolen beskriver, nemlig igangsættelse af biokemiske processer som bakteriecellens reaktion på bindingen til D-mannose, er årsagen til det omhandlede stofs intenderede primære virkning, nemlig blokaden af bakteriecellernes binding til blærevæggen. Om en sådan årsagssammenhæng er en betingelse for, at stoffet kan tillægges en farmakologisk virkning, kan ikke udledes af definitionen af den farmakologiske virkning i MEDDEV-retningslinjerne, og det er nødvendigt med en afklaring fra Den Europæiske Unions Domstol.
- 20 (3) Derudover anførte den sagkyndige, at (også) den reversible binding mellem D-mannose og bakterierne er forbundet med dannelsen af hydrogenbindinger, hvilket ikke kan betragtes som en rent mekanisk eller fysisk mekanisme. FimH's specifikke binding med de glykoliserede strukturer på urinvejsorganernes celleoverflade initierer tværtimod biokemiske forandringer af bakteriecellen. Også denne dannelse af hydrogenbindinger, som er beskrevet af den sagkyndige, kan efter den forelæggende rets opfattelse udgøre en interaktion i henhold til den farmakologiske virkning i MEDDEV-retningslinjerne, som også er årsag til det omhandlede stofs tilsigtede primære virkning. Der er ligeledes behov for en afklaring af, om dette er korrekt.

- 21 bb) Revisionsappellanterne indvender forgæves imod appeldomstolens vurdering, at bindingen til en bakterie ikke kan sidestilles med bindingen til en human celle. Det er ved Domstolens og den forelæggende rets praksis blevet præciseret, at et stof, hvis molekyler ikke er i vekselvirkning med en menneskelig cellestruktur, dog ved sin vekselvirkning med andre cellestrukturer i brugerens organisme, såsom bakterier, vira eller parasitter, vil kunne have til virkning at genoprette, ændre eller påvirke fysiologiske funktioner hos mennesker. Også et stof, hvis molekyler ikke er i vekselvirkning med en menneskelig cellestruktur, ville således kunne udgøre et lægemiddel i henhold til artikel 1, nr. 2), litra b), i direktiv 2001/83 (Jf. Domstolens dom, GRUR 2012, 1167 (juris præmis 31 f.) – Chemische Fabrik Kreussler, BGH, GRUR 2010, 1026 (juris præmis 17) – fotodynamisk terapi; GRUR 2015, 811 (juris præmis 4 og 9) – mundskyllemiddel II).
- 22 cc) Revisionsappellanternes argumentation kan heller ikke følges, for så vidt som den vender sig mod appeldomstolens opfattelse, hvorefter det ikke er afgørende for, om den nødvendige interaktion foreligger, om forbindelsen mellem D-mannose og bakterien (altså mellem det omhandlede stof og en cellulær bestanddel) er reversibel.
- 23 (1) I retspraksis fra de højeste retsinstanser er det hidtil ikke præciseret, ud fra hvilke kriterier der kan sondres mellem farmakologiske og ikke-farmakologiske midler i tilfælde, hvor det omhandlede stof – som i den foreliggende sag – ikke bliver absorberet af målcellen, men der kun sker en midlertidig binding (jf. BVerwG, ZMGR 2021, 380 (juris præmis 11. f.); PharmR 2021, 593 (juris præmis 10 f.)). Der kan ikke ud fra definitionen i MEDDEV-retningslinjerne udledes indikationer af, at en permanent binding er et krav. Dette taler for, at appeldomstolens opfattelse er korrekt, hvorefter det i tilfælde af, at der foreligger en sådan interaktion, ikke er spørgsmålet om, hvorvidt den binding, der er indgået med en cellebestanddel, er reversibel, der er afgørende. Også her er der behov for en præcisering fra Domstolen.
- 24 (2) Til forskel fra revisionsappellanternes opfattelse rejser den foreliggende sag ikke spørgsmålet om, hvorvidt en farmakologisk virkning også kan lægges til grund i tilfælde af en ren aflejring af det virksomme stof på cellens ydre, når dette ikke fører til en ændring af cellens tilstand eller funktion. Appeldomstolen konstaterede ikke sidstnævnte, men anførte tværtimod, at der fra bakteriens side som svar på FimH's binding til mannoseholdige strukturer kan observeres en ændring i forskellige geners transkription, og at bakteriecellen reagerer med biokemiske processer på bindingen mellem FimH og D-mannoseholdige overfladestrukturer. Dermed bekræftede den en ændring af bakteriecellens funktion og udløsningen af en biokemisk reaktion i cellens indre, som er induceret af det virksomme stof.
- 25 b) Revisionsappellanterne indvender desuden imod appeldomstolens opfattelse, at der heller ikke foreligger en farmakologisk virkning af den grund, at

følgen af den – underforståede – interaktion ikke som omhandlet i definitionen i MEDDEV-retningslinjerne er blokeringen af en anden agens.

- 26 aa) Revisionsappellanterne er af den opfattelse, at det andet alternativ i definitionen af den »farmakologiske virkning« i MEDDEV-retningslinjerne bør omfatte tilfælde, hvor der ganske vist mangler en direkte reaktion som omhandlet i det første alternativ, men hvor en (skadelig) reaktion på et andet signalstof blokeres indirekte som følge af bindingen til en målcelle. Definitionen indeholder imidlertid ingen »generalklausul«, hvorefter det er tilstrækkeligt, hvis en human målcelles reaktion overhovedet bliver forhindret indirekte, uafhængigt af, hvordan dette mål nås. Det blokerede stof skal være en agens, dvs. et stof, som skal udøve en bestemt (skadelig) virkning på en målcelle. Desuden skal den blokerede agens være forskellig fra den cellulære bestanddel, som er involveret i interaktionen, da der kræves en blokering af en »anden« agens. Ingen af delene foreligger. Det er ikke blæreslimhinden, der blokeres, men selve bakterien. Hvis dette modvirker en inflammation af blæreslimhinden, drejer det sig ikke om en anden agens' reaktion, men om en anden receptors reaktion. Produkterne har derfor ikke farmakologisk virkning.
- 27 bb) Der er behov for en præcisering af, om den af appeldomstolen konstaterede virkemåde for D-mannose kan opfattes som en blokering af en agens' respons som omhandlet i definitionen i MEDDEV-retningslinjerne, eller om der deri tværtimod – som revisionsappellanterne gør gældende – ligger en blokering af responsen på en receptor, og betingelserne for, at der foreligger en farmakologisk virkning, derfor ikke er opfyldt.
- 28 (1) Appeldomstolen lagde til grund, at D-mannose forårsager en blokering af fysiologiske processer i bakterierne, som indebærer en binding til menneskets celler, gennem den specifikke binding til disse bakteriers cellestrukturer. Det virksomme stof blokerer for bindingen mellem FimH på bakterien og de mannosylerede strukturer på urinblærevæggen. Dette kan i bredere forstand fortolkes som blokering af responsen på en anden agens. Dermed anså appeldomstolen bestanddele af humane celler, nemlig glykoproteiner på urinvejenes cellemembraner, for en anden agens, til hvilken FimH's reaktion blokeres. For at kunne besvare, om dette er lovligt, er der behov for en nærmere konkretisering af begrebet »agens«, som anvendes i MEDDEV-retningslinjerne.
- 29 (2) Hvis man lægger den forståelse af begrebet til grund, som revisionsappellanterne argumenterer for, og hvorefter en agens er et stof, som skal udøve en bestemt virkning på en målcelle, kan det med rette indvendes, at glykoproteiner på urinvejenes cellemembraner ikke kan anses for en agens, da der ikke udgår nogen virkning fra dem (f.eks. på andre celler).
- 30 (3) Efter den forelæggende rets opfattelse forekommer den brede forståelse af begrebet, som appeldomstolen argumenterer for, imidlertid overbevisende. Der er en del, der taler for, at begrebet »agens« er bredt formuleret og generelt beskriver en bindingspartner uden at opstille krav til denne bindingspartners stofflige eller

strukturelle beskaffenhed. Det forekommer nærliggende, at bindingspartneren også kan have sin oprindelse i den menneskelige krop.

- 31 Mange lægemidler virker nemlig på den måde, at de blokerer for en cellulær bestanddels reaktion på bestanddele i den menneskelige krop. Som eksempel anførte den sagkyndige betablokkere, som blokerer for kroppens eget adrenalins binding til adrenoceptorer (receptorer i nervevæv). Heller ikke i denne forbindelse sker der en blokering af reaktionen på en anden agens i henhold til den strenge forståelse af begrebet, som revisionsappellanterne argumenterer for. Desuden henviste den sagkyndige til agenser, som blev undersøgt i forbindelse med behandling af infektioner med den humane immundeficitvirus (HIV). Sådanne attachment-inhibitorer blokerer i denne forbindelse for den binding af HI-virus' glykosylerede proteiner til humane cellers overfladestrukturer, som er nødvendig for en infektion. Den primære virkningsmekanisme er blokeringen for en binding mellem agens og human celle. Som agens anses også i dette tilfælde den humane celle henholdsvis den receptor, der på cellen fungerer som molekulær bindingspartner.
- 32 cc) Revisionsappellanternes fremhævelse af, at den blokerede agens skal være forskellig fra den cellulære bestanddel, der indgår i interaktionen, fordi der i definitionen af den »farmakologiske virkning« i MEDDEV-retningslinjerne tales om en »anden« agens, kan ikke afkræfte appeldomstolens argumentation. Appeldomstolen subsumerede under den relevante definition, at D-mannose (det omhandlede stof) blokerer for bindingen mellem FimH på bakterien (receptor) og de mannosylerede strukturer på urinblærevæggen (anden agens). Også ifølge appeldomstolens forståelse er den blokerede agens derfor forskellig fra den cellulære bestanddel, som indgår i interaktionen.
- 33 5. Besvarelsen af det præjudicielle spørgsmål er vigtig for afgørelsen.
- 34 a) De sagsøgte revisionsappell kan navnlig ikke tages til følge alene af den grund, at appeldomstolen gennemførte en fejlagtig samlet afvejning.
- 35 aa) For at vurdere spørgsmålet om, hvorvidt produkter, der indeholder et fysiologisk virksomt stof, er lægemidler efter funktion som omhandlet i artikel 1, nr. 2), litra b), i direktiv 2001/83/EF, kræves det ifølge Domstolens og den forelæggende rets praksis, at der foretages en vurdering i hvert enkelt tilfælde af hvert produkt, idet der foruden produktets farmakologiske, immunologiske eller metaboliske egenskaber også tages hensyn til samtlige produktets øvrige karakteristika, navnlig dets sammensætning, anvendelsesområde, produktets udbredelse, forbrugernes kendskab hertil og de risici, som dets brug kan medføre (Domstolens dom af 30.4.2009 – C-27/08, Sml. 2009, I-3785 = GRUR 2009, 790 (juris præmis 18) – BIOS Naturprodukte; Domstolen dom GRUR 2012, 1167 (juris præmis 33 f.) – Chemische Fabrik Kreussler, og den deri nævnte retspraksis; BGH, PharmR 2016, 82 (juris Rn. 12) – klorhexidin).

- 36 bb) Appeldomstolen lagde dette til grund og anførte, at inden for rammerne af den påbudte samlede vurdering taler navnlig anvendelsesområdet for at klassificere produkterne som lægemidler efter funktion. Som det er sædvanligt i forbindelse med lægemidler blev produkterne solgt med vedlæggelse af en indlægsseddel, hvor der blev oplyst om dosering og anvendelse. De blev også solgt i en dispenseringsform, som er sædvanlig for lægemidler. Desuden skulle de anvendes til understøttende behandling af en sygdom. Der henvises til bivirkninger som uforlidelighed, kvalme, luft i maven og løs afføring. Udbredelsens omfang er betydeligt. Selv om talrige kriterier også gælder for medicinsk udstyr, således at afgrænsningen primært skal ske på grundlag af konstateringen af farmakologiske egenskaber, fører den samlede vurdering til, at produkterne er lægemidler.
- 37 cc) Revisionsappellanternes argumentation imod denne vurdering af sagens realitet er ikke overbevisende. Appeldomstolen foretog den samlede vurdering, som er påkrævet i henhold til Domstolens og den forelæggende rets praksis, under inddragelse af de relevante kriterier og på en måde, som efter den forelæggende rets opfattelse ikke giver anledning til kritik. I denne forbindelse lagde den i modsætning til revisionsappellanternes opfattelse ikke det urigtige retsprincip til grund, at et produkt altid er et lægemiddel efter funktion, hvis det har farmakologisk virkning. Revisionsappellanternes yderligere argument om, at appeldomstolen ikke tog hensyn til, at de manglende anvendelsesrisici taler imod en klassificering som lægemiddel efter funktion, stemmer ikke overens med appeldomstolens konstatering, som accepteres af revisionsappellanterne, og hvorefter produkterne har forskellige, konkret anførte bivirkninger.
- 38 b) Besvarelsen af det præjudicielle spørgsmål er desuden en forudsætning for revisionsappellanternes yderligere kritikpunkt, hvormed de vender sig mod appeldomstolens opfattelse af, at produkterne ved normal forskriftsmæssig brug genopretter, ændrer eller påvirker menneskers fysiologiske funktioner.
- 39 aa) Ifølge Domstolens og den forelæggende rets praksis skal et produkt for at kunne anses for et funktionslægemiddel henset til dets sammensætning og ved forskriftsmæssig brug være egnet til gennem en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk virkning i nævneværdig grad at genoprette, ændre eller påvirke fysiologiske funktioner hos mennesker (jf. Domstolens dom GRUR 2012, 1167 (juris præmis 30 og 35) – Chemische Fabrik Kreussler, BGH, GRUR-RR 2013, 272 (juris præmis 7); PharmR 2016, 82 (juris præmis 12) – klorhexidin, alle med den deri nævnte retspraksis).
- 40 bb) Appeldomstolen bekræftede dette og anførte som begrundelse, at som følge af blokeringen af FimH på bakterieoverfladen forhindres bakteriernes binding til cellemembranen, hvorved bakteriens og værtscellens biokemiske reaktion udgår, således at den menneskelige krops fysiologiske funktion påvirkes, idet påbegyndelsen eller fortsættelsen af inflammationen af urinvejene hæmmes. Den omstændighed, at behandlingens og forebyggelsens kliniske status forbliver uklar på grund utilstrækkelige data, er ikke til hinder for dette. I henhold til den

sagkyndiges udtalelser er det påvist uden tvivl, at D-mannose binder til FimH og dermed griber ind i bakteriens fysiologiske processer og urinvejsinfektionens patofysiologiske processer.

- 41 cc) Heroverfor gør revisionsappellanterne gældende, at den påvirkning af fysiologiske funktioner, som en terapeutisk eller præventiv virkning indebærer, ikke i sig selv er tilstrækkeligt til at lægge til grund, at der er tale om et lægemiddel efter funktion; tværtimod er det nødvendigt, at det tilstræbte terapeutiske formål skal opnås gennem et nævneværdigt indgreb i menneskekroppens fysiologiske funktioner, som igen skal kvalificeres som farmakologisk. I forbindelse med D-mannose, som kun binder sig fysisk og reversibelt til bakterier uden at dræbe disse, og som heller ikke interagerer med menneskets blæreslimhinde, er dette ikke tilfældet.
- 42 dd) Ifølge den tidligere nævnte praksis fra Domstolen forudsætter den nævneværdige påvirkning af fysiologiske funktioner, som er en betingelse for at lægge til grund, at der er tale om et lægemiddel efter funktion, en farmakologisk virkning (eller en immunologisk eller metabolisk virkning, som imidlertid ikke er relevant i den foreliggende sag) (jf. Domstolen, GRUR 2012, 1167 (juris præmis 30) – Chemische Fabrik Kreussler, og den deri nævnte retspraksis). Et produkts farmakologiske (eller immunologiske eller metaboliske) egenskaber er nemlig den faktor, på grundlag af hvilken det ud fra produktets potentielle virkninger skal vurderes, om det er bestemt til at anvendes i eller gives til mennesker med henblik på at genoprette, ændre eller påvirke fysiologiske funktioner i henhold til artikel 1, nr. 2), litra b), i direktiv 2001/83/EF (Domstolens dom af 15.11.2007 – C-319/05, Sml. 2007), 1-9811 (juris nr. 59) = EuZW 2008, 56 – Kommissionen mod Tyskland; Domstolens dom EuZW 2009, 545 (juris præmis 20) – BIOS Naturprodukte, alle med den deri nævnte retspraksis). Hvis det forudsættes, at appeldomstolen med rette lagde en farmakologisk virkning til grund, er der efter den forelæggende rets opfattelse ikke grund til at kritisere dens vurdering, nemlig at produkterne genopretter, ændrer eller påvirker menneskets fysiologiske funktioner i nævneværdig grad.
- 43 c) En besvarelse af det præjudicielle spørgsmål kan heller ikke undværes af den grund, at det foruden klassificering af de omtvistede produkter som lægemidler efter funktion også kommer i betragtning at klassificere dem som lægemidler efter betegnelse (jf. herom Domstolens dom PharmR 2023, 160, præmis 49-51 – Forbundsrepublikken Tyskland (næsedråber)). I revisionsappellsagen skal det alene prøves, om der foreligger et lægemiddel efter funktion, da appeldomstolen kun støttede sin dom på dette. I øvrigt kan dommen heller ikke stadfæstes ud fra det synspunkt, at der er tale om et lægemiddel efter betegnelse, eftersom appeldomstolen ikke kom med tilstrækkelige udtalelser herom.
- 44 d) Endelig indebærer den omstændighed, at appeldomstolens retsopfattelse stemmer overens med Europa-Kommissionens vurdering, som kommer til udtryk i dens manual vedrørende borderlineprodukter (version 1.22 (05-2019), punkt 4.2),

ikke, at det er unødvendigt at besvare det præjudicielle spørgsmål. I denne manual nævnes anvendelsen af D-mannose til at forhindre urinvejsinfektioner som eksempel på et lægemiddels farmakologiske (og ikke fysiske) virkning. Kommissionens synspunkter, som kommer til udtryk i manualen, er imidlertid ikke bindende [udelades]. Tværtimod henvises der i manualen udtrykkeligt til, at alene Den Europæiske Unions Domstol kan foretage en afgørende fortolkning af EU-retten [udelades].

[Udelades]

ARBEJDSDOKUMENT