



Datum van inontvangstneming : 30/10/2023

Zaak C-589/23

Verzoek om een prejudiciële beslissing

Datum van indiening:

25 september 2023

Verwijzende rechter:

Bundesgerichtshof (Duitsland)

Datum van de verwijzingsbeslissing:

14 september 2023

Verweersters en verzoeksters tot Revision:

Cassella-med GmbH & Co.KG

MCM Klosterfrau Vertriebsgesellschaft mbH

Verzoekster en verweerster in Revision:

Verband Sozialer Wettbewerb e. V.

BUNDESGERICHTSHOF

(hoogste federale rechter in burgerlijke en strafzaken, Duitsland)

BESLISSING

[*omissis*]

In het geding van

1. Cassella-med GmbH & Co. KG, [*omissis*] Keulen,
2. MCM Klosterfrau Vertriebsgesellschaft mbH, [*omissis*] Keulen,

verweersters en verzoeksters tot Revision,

[*omissis*]

tegen

Verband Sozialer Wettbewerb e. V., [omissis] Berlijn,

verzoekster en verweerster in Revision,

[omissis]

heeft de

I. Zivilsenat (Eerste civiele kamer) van het Bundesgerichtshof op 14 september 2023 [omissis]

besloten:

- I. De behandeling van de zaak wordt geschorst.
- II. Het Hof van Justitie van de Europese Unie (hierna: „Hof”) wordt verzocht om een prejudiciële beslissing over de volgende vraag ter uitlegging van artikel 1, punt 2, onder b), eerste situatie, van richtlijn 2001/83/EG van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik (PB 2001, L 311, blz. 67):

Betreft het een farmacologisch effect in de zin van artikel 1, punt 2, onder b), eerste situatie, van richtlijn 2001/83/EG wanneer de aan de orde zijnde stof (in casu: D-mannose) door een middels waterstofbruggen tot stand gebrachte omkeerbare hechting aan bacteriën verhindert dat de bacteriën zich hechten aan menselijke cellen (in casu: de blaaswand)?

Motivering:

- 1 A. Verzoekster is een officieel geregistreerde vereniging. Tot haar statutaire doelstellingen behoort het behartigen van de commerciële belangen van haar leden. Een groot aantal daarvan verhandelt geneesmiddelen en medische hulpmiddelen.
- 2 De eerste verweerster verhandelde het product „Femannose®” als medisch hulpmiddel „ter behandeling en het voorkomen van cystitis (blaasontsteking) alsmede andere urineweginfecties”. Het product bevatte als essentiële bestanddelen D-mannose en cranberry extract. De tweede verweerster exploiteerde een internetsite waarop tot medio oktober 2017 reclame werd gemaakt voor het product. Sinds oktober 2017 brengt de eerste verweerster het product zonder het bestanddeel cranberry extract in de handel onder de benaming „Femannose® N”. Op de verpakking staat thans „ter voorkoming en ondersteunende behandeling van cystitis (blaasontsteking) alsmede andere urineweginfecties”. Volgens verzoekster kunnen de producten niet als medische hulpmiddelen in de handel worden gebracht. Het gaat daarentegen om geneesmiddelen, waarvan onbetwist is dat zij als zodanig niet toegelaten zijn.

Nadat een aanmaning zonder resultaat was gebleven, heeft verzoekster gevorderd dat het de eerste verweerster op straffe van bepaalde dwangmaatregelen wordt verboden het product „Femannose” als medisch hulpmiddel in het economisch verkeer in de handel te brengen en/of te laten brengen en het product „Femannose N” als medisch hulpmiddel in de handel te brengen en/of te laten brengen en/of daar reclame voor te maken zoals uit de overgelegde reclame blijkt, en dat het de tweede verweerster op straffe van bepaalde dwangmaatregelen wordt verboden in het economisch verkeer reclame te maken voor het product „Femannose”, indien dat geschiedt zoals uit de overgelegde internetreclame blijkt. Verder heeft zij vergoeding gevorderd van de forfaitaire aanmaningskosten plus rente.

- 3 Het Landgericht (rechter in eerste aanleg, Duitsland) heeft de vordering toegewezen (Landgericht Köln, vonnis van 15 januari 2020 – 84 0 224/17). De appelrechter heeft het hoger beroep van verweersters verworpen [Oberlandesgericht Köln (hoogste rechterlijke instantie van de deelstaat Noordrijn-Westfalen, Keulen, Duitsland), PharmR 2021, 144]. Met hun door de verwijzende rechter toegelaten Revision, waarvan verzoekster de verwerping vordert, houden verweersters vast aan hun verzoek tot afwijzing van de vordering.
- 4 De verwijzende rechter heeft de behandeling van de zaak geschorst met het oog op twee prejudiciële verzoeken van het Bundesverwaltungsgericht (hoogste federale bestuursrechter, Duitsland) aan het Hof (BVerwG, ZMGR 2021, 380 en PharmR 2021, 593). Het Hof heeft inzake de verzoeken om een prejudiciële beslissing intussen geoordeeld (arrest Hof van 19 januari 2023, Bondsrepubliek Duitsland [neusdruppels], C-495/21 en C-496/21, PharmR 2023, 160).
- 5 B. Het resultaat van de Revision hangt af van de uitlegging van artikel 1, punt 2, onder b), eerste situatie, van richtlijn 2001/83/EG van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Voor een oordeel inzake de Revision moet de behandeling van de zaak derhalve worden geschorst en moet overeenkomstig artikel 267, eerste alinea, onder b), en derde alinea, VWEU worden verzocht om een prejudiciële beslissing van het Hof.
- 6 I. De appelrechter heeft in wezen uiteengezet dat verzoekster het recht had om een mededingingsrechtelijke stakingsvordering in te stellen omdat de eerste verweerster § 3a Heilmittelwerbegesetz (Duitse wet op de geneesmiddelenreclame; hierna: „HWG”), en de tweede verweerster § 21 Arzneimittelgesetz (Duitse geneesmiddelenwet; hierna: „AMG”) heeft geschonden. Bij de bestreden producten gaat het om geneesmiddelen naar werking die zonder toelating niet in de handel zouden mogen worden gebracht. De producten hebben een farmacologisch effect omdat er sprake is van interactie tussen de belangrijkste werkzame stof ervan (D-mannose) en een cellulair bestanddeel. Zij herstellen ook fysiologische functies van de mens op noemenswaardige wijze, verbeteren of wijzigen deze. De vereiste totaalbeoordeling waarbij rekening wordt gehouden met de andere kenmerken van

het product leidt eveneens tot de conclusie dat de producten als geneesmiddelen naar werking moeten worden beschouwd.

- 7 II. De appelrechter heeft verzoeksters procesbevoegdheid krachtens § 8, lid 3, punt 3, UWG [Gesetz gegen den unlauteren Wettbewerb (Duitse wet op de oneerlijke mededinging); hierna: „UWG”] in de tot en met 30 november 2021 geldende versie (zie § 15a, lid 1, UWG) terecht bevestigd. Het in § 3a, eerste volzin, HWG vastgestelde verbod om reclame te maken voor geneesmiddelen waarvoor een vergunning vereist is en die niet volgens de bepalingen van het geneesmiddelenrecht zijn toegelaten of als toegelaten worden beschouwd, en het in § 21, lid 1, eerste volzin, AMG geregelde verbod op het in de handel brengen van farmaceutische specialiteiten die niet door de bevoegde federale autoriteiten zijn toegelaten of waarvoor de Europese Gemeenschap of de Europese Unie geen vergunning voor het in de handel brengen heeft afgegeven, zijn – zoals de appelrechter terecht in aanmerking heeft genomen – regelingen inzake marktgedrag in de zin van § 3a UWG waarvan de schending de belangen van de erdoor getroffen marktdeelnemers merkbaar schaadt (zie arrest Bundesgerichtshof van 25 juni 2015, Chlorhexidin, I ZR 11/14, PharmR 2016, 82, punt 9 met nadere verwijzingen). Indien de appelrechter terecht is uitgegaan van schending van § 3a, eerste volzin, HWG en van § 21, lid 1, eerste zin, AMG is derhalve sprake van een krachtens § 3a UWG oneerlijke en krachtens § 3, lid 1, UWG ongeoorloofde zakelijke handelwijze die wegens het in casu vastgestelde gevaar voor herhaling een vordering tot staking (§ 8, lid 1, eerste volzin, UWG) rechtvaardigt.
- 8 III. Het resultaat van de Revision hangt af van de vraag of de appelrechter terecht heeft geoordeeld dat § 3a, eerste volzin, HWG en § 21, lid 1, eerste volzin, AMG zijn geschonden omdat de producten van de eerste verweerster een farmacologisch effect bewerkstelligen en de fysiologische functies van de mens noemenswaardig kunnen wijzigen en derhalve geneesmiddelen naar werking zijn in de zin van § 2, lid 1, punt 2, onder a), AMG en artikel 1, punt 2, onder b), van richtlijn 2001/83/EG.
- 9 1. Geneesmiddelen zijn volgens § 2, lid 1, punt 2, onder a), AMG onder andere stoffen of preparaten van stoffen die intern of extern bij de mens kunnen worden gebruikt of aan de mens kunnen worden toegediend om fysiologische functies te herstellen, te verbeteren of te wijzigen door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen. De bepaling dient ter omzetting van artikel 1, punt 2, onder b), eerste situatie, van richtlijn 2001/83/EG en moet derhalve conform het Unierecht worden uitgelegd (arrest Bundesgerichtshof van 8 januari 2015, Mundspüllösung II, I ZR 141/13, GRUR 2015, 811, punt 9, WRP 2015, 969). Volgens artikel 1, punt 2, onder b), eerste situatie, van richtlijn 2001/83/EG is een geneesmiddel elke enkelvoudige of samengestelde substantie die bij de mens kan worden gebruikt of aan de mens kan worden toegediend om hetzij fysiologische functies te herstellen, te verbeteren of te wijzigen door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen. Volgens artikel 2, lid 2, van richtlijn 2001/83/EG (omgezet bij § 2, lid 3a, AMG) zijn in geval van twijfel, wanneer een product, rekening houdend met alle kenmerken

ervan, aan de definitie van een „geneesmiddel” en aan de definitie van een product dat onder de toepassing van andere communautaire wetgeving valt, beantwoordt, de bepalingen van deze richtlijn van toepassing.

- 10 2. Volgens de in de rechtspraak van het Hof en van de verwijzende rechter ontwikkelde beginselen moet het begrip geneesmiddel ruim worden uitgelegd. Dat geldt eveneens voor geneesmiddelen naar werking in de zin van artikel 1, punt 2, onder b), van richtlijn 2001/83/EG (zie arrest Hof van 20 september 2007, *Antroposana*, C-84/06, Jurisprudentie 2007, I-7609, punt 31; besluit Bundesgerichtshof van 18 oktober 2012, I ZR 38/12, GRUR-RR2013, 272, punt 7, met nadere verwijzingen). Dat er sprake is van een geneesmiddel naar werking moet worden gesteld en in geval van betwisting worden bewezen door degene die zich daarop beroept (zie arrest Bundesgerichtshof van 25 juni 2015, *Mundspüllösung III*, I ZR 205/13, GRUR 2016, 302, punt 13, WRP 2016, 191, met nadere verwijzingen). Het staat aan de gerechtelijke instanties van de lidstaten te onderzoeken of het aan de orde zijnde product een geneesmiddel naar werking vormt (zie arrest Hof van 6 september 2012, *Chemische Fabrik Kreussler*, C-308/11, GRUR 2012, 1167, punt 35, WRP 2013, 175; Bundesgerichtshof, GRUR-RR 2013, 272, punt 7). Indien niet wetenschappelijk is vastgesteld dat er sprake is van een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect, kan niet worden uitgegaan van een geneesmiddel naar werking (zie arrest Hof, *Chemische Fabrik Kreussler*, GRUR2012, 1167, punt 30, met nadere verwijzingen; PharmR 2023, 160, punt 44, Bondsrepubliek Duitsland [neusdruppels]).
- 11 Nuttige aanknopingspunten om te verduidelijken wat het begrip „farmacologisch effect” in de zin van artikel 1, punt 2, onder b), van richtlijn 2001/83/EG concreet inhoudt kunnen worden afgeleid uit de richtsnoeren ter afbakening van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen die op grond van richtlijn 93/42/EEG van 14 juni 1993 betreffende medische hulpmiddelen zijn ontwikkeld door een Europese groep deskundigen bestaande uit vertegenwoordigers van de overheid en de industrie, onder de verantwoordelijkheid van de Europese Commissie („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; hierna: „MEDDEV-richtsnoeren”) (zie arrest Bundesgerichtshof van 24 juni 2010, *photodynamische therapie*, I ZR 166/08, GRUR 2010, 1026, punt 17, WRP 2010, 1393, en arrest van 24 november 2010, I ZR 204/09, PharmR 2011, 299, punt 14, met nadere verwijzingen; betreffende de richtsnoeren inzake de afbakening van richtlijn 76/768/EEG inzake cosmetische producten ten opzichte van richtlijn 2001/83/EG inzake geneesmiddelen, zie arrest Hof [van 6 september 2012], *Chemische Fabrik Kreussler*, GRUR 2012, 1167, punten 21-27; Bundesgerichtshof, *Chlorhexidin*, PharmR 2016, 82, punt 11, met nadere verwijzingen), die op zich geen juridisch verbindend karakter hebben (zie arrest Hof, *Chemische Fabrik Kreussler*, GRUR 2012, 1167, punt 23). In deze richtsnoeren, die inmiddels zijn vervangen door de richtsnoeren „Guidance on borderline between medical devices and medicinal products under Regulation (EU) 2017/745 on medical devices” (MDCG 2022-5) wordt gesteld:

„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.

In het [Nederlands]: „farmacologisch middel” houdt een interactie in tussen de moleculen van de aan de orde zijnde stof en een cellulair bestanddeel, doorgaans receptor genaamd, die of tot een directe reactie (antwoord) leidt of de reactie (antwoord) op een ander agens blokkeert. De aanwezigheid van een dosis-effect correlatie vormt daarbij, hoewel geen volledig betrouwbaar criterium, een aanwijzing voor een farmacologisch effect.

- 12 3. De appelrechter is uitgegaan van de uiteengezette beginselen en heeft geoordeeld dat de litigieuze producten een farmacologisch effect hebben.
- 13 De appelrechter heeft als motivering verwezen naar de vaststellingen van de door de rechter aangezochte deskundige en heeft uiteengezet dat de belangrijkste werkzame stof van de producten D-mannose is, een enkelvoudige suiker die voor de stofwisseling van de mens van groot belang is en wel in het bijzonder bij de glycosilering van moleculen. Deze zouden bacteriën gebruiken om zich te hechten aan menselijke slijmvliezen of andere oppervlakken. De bacteriën zouden voor dat doel beschikken over adhesines. Bij de Escherichia coli-bacteriën bevindt zich aan het eind van de zogenoemde fimbria het adhesine FimH. Met behulp van FimH hechten de fimbria zich aan de blaaswand en verhinderen dat de bacteriën door de urinestroom worden uitgespoeld. Daarenboven brengt FimH na de aanhechting van de bacteriën aan het oppervlak van het slijmvlies van de blaas ook het biochemisch proces op gang. Er geschiedt een transcriptie van verschillende genen en er vinden verschillende biochemische processen plaats in de gastheercel die uiteindelijk tot een soort lostornen van het celmembraan en tot het insluiten van de bacterie in de menselijke cel leiden.
- 14 De belangrijkste werking van D-mannose komt erop neer dat het zich in de urine hecht aan FimH en aldus de verbinding blokkeert tussen FimH en de mannose houdende structuren op de blaaswand. Doordat de verdere interactie tussen het bacteriële FimH en de lichaamseigen cellen wordt geblokkeerd, wordt ingegrepen in de fysiologische processen van de bacterie en in de pathofysiologische processen van de urineweginfectie. Aan de kant van de bacterie kan als antwoord op de hechting van FimH aan mannose houdende structuren een wijziging van de transcriptie van verschillende genen worden waargenomen. Dat kan in de zin van de omschrijving van de MEDDEV-richtsnoeren het makkelijkst aldus worden uitgelegd dat D-mannose op FimH-adhesine als blokkade van het antwoord op een ander agens werkt. D-mannose veroorzaakt een blokkade van de fysiologische processen van de bacteriën die gepaard gaan met een hechting aan de cellen van de mens door de specifieke hechting van deze bacterie aan celstructuren. Door de blokkade van de hechting tussen FimH op de bacterie en de gemannosileerde

structuren op de blaaswand blijft de biochemische reactie tussen de bacterie en de gastheercel uit. Er is sprake van een interactie tussen D-mannose-moleculen en een cellulair bestanddeel. De bacteriecel reageert duidelijk met biochemische processen op de hechting van FimH en D-mannosehoudende oppervlakstructuren. Of de hechting van D-mannose aan de bacterie omkeerbaar is, is niet relevant.

- 15 4. Doordat de appelrechter zich op het standpunt heeft gesteld dat D-mannose invloed heeft op FimH-adhesine in de zin van de MEDDEV-richtsnoeren als blokkade van het antwoord op een ander agens heeft hij geoordeeld dat is voldaan aan het tweede alternatief van de omschrijving aldaar van het begrip „farmacologisch effect”, waarbij een interactie vereist is tussen de moleculen van de aan de orde zijnde stof en een cellulair bestanddeel, doorgaans receptor genaamd, die het antwoord respectievelijk de reactie („response”) op een ander agens („to another agent”) blokkeert. Er moet worden verduidelijkt of de appelrechter zich daarbij heeft gebaseerd op een juiste uitlegging van het begrip „farmacologisch effect”.
- 16 a) De Revision stelt dat, anders dan de appelrechter meent, er helemaal geen sprake is van interactie van de werkzame stof D-mannose met een cellulair bestanddeel. Een interactie vereist een door de werkzame stof geïnduceerde onomkeerbare interactie tussen de stof en een cellulair bestanddeel op grond van een voorafgaande hechting. Een fysisch omkeerbare hechting brengt daarentegen alleen een correlatie tot stand welke geen toereikend kenmerk vormt voor de vereiste chemisch-farmacologische interactie. Dat er, en welke, processen tussen D-mannose en de bacterie worden teweeggebracht is niet vastgesteld. De stof interageert noch met een schadelijke boodschapper, noch met een menselijke doelcel op relevante wijze maar leidt er alleen toe dat de schadelijke boodschapper ongewijzigd uit het lichaam wordt uitgespoeld. Een gewone (omkeerbare) hechting aan een bacterie kan niet gelijk worden gesteld met een hechting aan een menselijke doelcel.
- 17 aa) Als uitgangspunt voert de Revision onjuist aan dat er niet is vastgesteld dat er processen – en zo ja, welke – tussen D-mannose en de bacterie worden teweeggebracht.
- 18 (1) De appelrechter heeft uiteengezet dat de bacteriecel met biochemische processen reageert op de hechting tussen FimH en D-mannosehoudende oppervlakstructuren; er wordt ingegrepen in de fysiologische processen van de bacterie en in de pathofysiologische processen van de urineweginfectie en aan de kant van de bacterie is als antwoord op de hechting van FimH aan mannosehoudende structuren een wijziging van de transcriptie van verschillende genen waar te nemen. Dientengevolge heeft de appelrechter bij het verrichten van de op hem rustende beoordeling van de feiten uitvoerig uiteengezet dat en op welke wijze de bacterie reageert op D-mannose.
- 19 (2) De deskundige, naar wiens vaststellingen de appelrechter heeft verwezen, heeft daarenboven evenwel ook verklaard dat ervan kan worden uitgegaan dat ook

de hechting tussen FimH en losse D-mannose-moleculen ten minste een deel van de biochemische processen voor een invasie van het weefsel op gang brengt die echter geen gevolgen hebben en niet identiek kunnen zijn aan het antwoord op de hechting aan D-mannosehoudende oppervlakstructuren van menselijke cellen. Daarvan uitgaande is niet vastgesteld dat de door de appelrechter geschetste interactie, namelijk het teweegbrengen van biochemische processen als reactie van de bacteriecel op de hechting aan D-mannose, het beoogde belangrijkste effect van de aan de orde zijnde stof veroorzaakt, namelijk de blokkade van de hechting van de bacteriecellen aan de blaaswand. Of een dergelijk causaal verband vereist is om de stof een farmacologisch effect toe te kennen, kan niet worden afgeleid uit de omschrijving van het begrip farmacologisch effect in de MEDDEV-richtsnoeren en behoeft verduidelijking door het Hof.

- 20 (3) Daarnaast heeft de deskundige uiteengezet dat (ook) de omkeerbare hechting van D-mannose en de bacterie gepaard gaat met de vorming van waterstofbruggen, hetgeen niet als een puur mechanisch of natuurkundig mechanisme is te beschouwen. De specifieke hechting van FimH met de geglycosyleerde structuren op het celoppervlak van de urinewegen brengt veeleer biochemische wijzigingen van de bacteriecel op gang. Ook deze door de deskundige geschetste vorming van waterstofbruggen zou volgens de verwijzende rechter een interactie kunnen vormen in de zin van de omschrijving van het begrip farmacologisch effect in de MEDDEV-richtsnoeren die eveneens de oorzaak zou kunnen zijn van het beoogde belangrijkste effect van de aan de orde zijnde stof. Of dat juist is, moet eveneens worden verduidelijkt.
- 21 bb) De Revision maakt vergeefs bezwaar tegen de beoordeling van de appelrechter dat de hechting aan een bacterie niet kan worden gelijkgesteld met de hechting aan een menselijke doelcel. Door de rechtspraak van het Hof en van de verwijzende rechter is verduidelijkt dat een stof waarvan de moleculen niet interageren met een menselijk cellulair bestanddeel, door de interactie ervan met andere in het lichaam van de gebruiker aanwezige cellulaire bestanddelen zoals bacteriën, virussen of parasieten, toch het effect kan teweegbrengen dat fysiologische functies bij de mens worden hersteld, verbeterd of gewijzigd. Ook een stof waarvan de moleculen niet interageren met een menselijk cellulair bestanddeel, kan zo een geneesmiddel in de zin van artikel 1, punt 1, onder b), van richtlijn 2001/83 zijn (zie arrest Hof [van 6 september 2012], *Chemische Fabrik Kreussler*, GRUR 2012, 1167, punt 31 e.v.; *Bundesgerichtshof, Photodynamische Therapie*, GRUR 2010, 1026, punt 17, en *Mundspüllösung II*, GRUR 2015, 811, punten 4 en 9).
- 22 cc) De Revision kan evenmin worden gevolgd waar deze zich tegen het oordeel van de appelrechter keert dat het voor het bestaan van de vereiste interactie niet van belang is of de hechting tussen D-mannose en de bacterie (dus tussen de aan de orde zijnde stof en een cellulair bestanddeel) omkeerbaar is.
- 23 (1) In de rechtspraak in hoogste instantie is tot nu toe niet verduidelijkt volgens welke criteria farmacologische en niet-farmacologische middelen kunnen

worden afgebakend in gevallen waarin de aan de orde zijnde stof – zoals in het hoofdgeding – door de doelcel niet wordt geabsorbeerd maar er alleen een tijdelijke hechting plaatsvindt (zie daartoe Bundesverwaltungsgericht, ZMGR 2021, 380, punt 11 e.v., en PharmR 2021, 593, punt 10 e.v.). Uit de in de MEDDEV-richtsnoeren opgenomen omschrijvingen kunnen geen aanknopingspunten worden afgeleid die kunnen leiden tot de conclusie dat een duurzame hechting vereist is. Dat pleit ervoor dat het oordeel van de appelrechter juist is dat wanneer er sprake is van een dergelijke interactie de vraag betreffende de omkeerbaarheid van de hechting met een cellulair bestanddeel niet van belang is. Ook hierover dient het Hof duidelijkheid te verschaffen.

- 24 (2) Anders dan de Revision stelt wordt in het hoofdgeding niet de vraag opgeworpen of ook kan worden uitgegaan van een farmacologisch effect in het geval dat de werkzame stof zich louter aan de buitenkant van de cel hecht en dat dat niet leidt tot een wijziging van de toestand of een functie van de cel. De appelrechter heeft dat laatste niet vastgesteld maar veeleer uiteengezet dat aan de kant van de bacterie als antwoord op de hechting van FimH aan mannosehoudende structuren een wijziging van de transcriptie van verschillende genen is waar te nemen en dat de bacteriecel met biochemische processen reageert op de hechting van FimH en D-mannosehoudende oppervlakstructuren. Daarmee heeft hij een wijziging van de functie van de bacteriecel en het door de werkzame stof geïnduceerde teweegbrengen van een biochemische reactie binnen in de cel bevestigd.
- 25 b) De Revision voert tegen het oordeel van de appelrechter bovendien aan dat er evenmin sprake is van een farmacologisch effect omdat het gevolg van de – veronderstelde – interactie niet de blokkade vormt van een ander agens in de zin van de omschrijving van de MEDDEV-richtsnoeren.
- 26 aa) De Revision stelt dat het tweede alternatief van de omschrijving van het begrip „farmacologisch effect” van de MEDDEV-richtsnoeren gevallen zou omvatten waar weliswaar een directe reactie in de zin van het eerste alternatief ontbreekt maar waar ten gevolge van de hechting aan een doelcel een (schadelijke) reactie op een andere boodschapper wordt geblokkeerd. De omschrijving bevat echter geen „algemene bepaling” volgens welke het volstaat dat de reactie van een menselijke doelcel wordt geblokkeerd, zij het ook indirect, ongeacht de wijze waarop dat doel wordt bereikt. Bij de geblokkeerde stof moet het gaan om een agens, dus een stof die een bepaald (schadelijk) effect moet uitoefenen op een doelcel. Bovendien moet het geblokkeerde agens verschillen van het agens dat is betrokken bij de reactie met het cellulaire bestanddeel aangezien de blokkade van een „ander” agens is vereist. Geen van beide is het geval. Niet de blaaswand wordt geblokkeerd, maar de bacterie zelf. Voor zover hierdoor een ontsteking van de blaaswand wordt tegengegaan, gaat het niet om de reactie van een ander agens maar om die van een andere receptor. De producten hebben derhalve geen farmacologisch effect.

- 27 bb) Verduidelijkt moet worden of bij de door de appelrechter vastgestelde werking van D-mannose de blokkade kan worden beschouwd als het antwoord op een agens in de zin van de omschrijving van de MEDDEV-richtsnoeren of dat veeleer – zoals de Revision stelt – de blokkade het antwoord vormt op een receptor en derhalve niet is voldaan aan de vereisten voor het bestaan van een farmacologisch effect.
- 28 (1) De appelrechter heeft in aanmerking genomen dat D-mannose een blokkade veroorzaakt van fysiologische processen van de bacteriën die gepaard gaan met de hechting aan de cellen van de mens door de specifieke hechting aan cellulaire structuren van deze bacteriën. De werkzame stof blokkeert de hechting van FimH op de bacterie en de gemannosileerde structuren op de blaaswand. Dat kan in ruimere zin worden uitgelegd als een blokkade van het antwoord op een ander agens. Als ander agens waarbij de reactie van FimH wordt geblokkeerd heeft de appelrechter dientengevolge bestanddelen van menselijke cellen, namelijk glycoproteïnen op celmembranen van urinewegen, beschouwd. Om te kunnen beoordelen of dat geoorloofd is moet het in de MEDDEV-richtsnoeren gebruikte begrip „agens” nader worden geconcretiseerd.
- 29 (2) Indien wordt uitgegaan van de door de Revision gehanteerde uitlegging van het begrip volgens welke het bij een agens om een stof moet gaan die een bepaald effect moet uitoefenen op een doelcel, kan terecht worden tegengeworpen dat glycoproteïnen op celmembranen van urinewegen niet kunnen worden beschouwd als agens omdat er geen effect (bijvoorbeeld op andere cellen) van uitgaat.
- 30 (3) Volgens de verwijzende rechter lijkt de door de appelrechter gehanteerde ruime uitlegging van het begrip echter overtuigend. Er pleit veel voor een ruim uitgelegd begrip „agens” dat algemeen een hechtingscomponent beschrijft zonder voorwaarden te stellen aan de aard van de stof of de structuur van deze hechtingscomponent. Het lijkt voor de hand te liggen dat de hechtingscomponent zich ook in het menselijk lichaam kan bevinden.
- 31 Veel geneesmiddelen zijn namelijk zodanig werkzaam dat zij de reactie van een cellulair bestanddeel op bestanddelen van het menselijk lichaam blokkeren. Als voorbeeld heeft de deskundige bètablokkers aangehaald, die de hechting van lichaamseigen adrenaline aan de adrenoceptoren (receptoren in het geïnnerveerde weefsel) blokkeren. Daarbij vindt ook geen blokkade plaats van de reactie op een ander agens in de zin van de door de Revision gehanteerde striktere uitlegging van het begrip. Bovendien heeft de deskundige gewezen op agentia die in het kader van de behandeling van infecties met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) worden onderzocht. Zogenaemde Attachment-Inhibitors blokkeren daarbij de voor een infectie noodzakelijke hechting van geglycoliseerde proteïnen van het HI-virus aan oppervlakstructuren van menselijke cellen. Het belangrijkste werkzame mechanisme is de blokkade van de hechting van de veroorzaker aan de menselijke cel. Als agens zou ook in dat geval de menselijke cel respectievelijk de op de cel

- als moleculaire hechtingscomponent dienende receptor moeten worden beschouwd.
- 32 cc) Voor zover de Revision benadrukt dat het geblokkeerde agens moet verschillen van het agens dat is betrokken bij de reactie met het cellulaire bestanddeel omdat in de omschrijving van het begrip „farmacologisch effect” in de MEDDEV-richtsnoeren van een „ander” agens sprake is, kan dat de argumentatie van de appelrechter niet weerleggen. Deze heeft onder de doorslaggevende omschrijving samenvattend vastgesteld dat D-mannose (de aan de orde zijnde stof) de hechting van FimH op de bacterie (receptor) en de gemannosileerde structuren op de blaaswand (ander agens) blokkeert. Ook volgens de uitlegging van de appelrechter verschilt het geblokkeerde agens derhalve van het agens dat is betrokken bij de reactie met het cellulaire bestanddeel.
- 33 5. De beantwoording van de prejudiciële vraag is relevant voor de beslechting van het geschil.
- 34 a) De Revision van verweersters slaagt met name al niet omdat de appelrechter een gebrekkige totaalbeoordeling zou hebben verricht.
- 35 aa) Voor de beoordeling van de vraag of producten die een fysiologisch werkzame stof bevatten geneesmiddelen naar werking zijn in de zin van artikel 1, punt 2, onder b), van richtlijn 2001/83/EG moet er volgens de rechtspraak van het Hof en van de verwijzende rechter een zorgvuldige beoordeling van geval tot geval worden verricht waarbij naast de farmacologische, immunologische en metabolische eigenschappen van het product rekening wordt gehouden met alle verdere kenmerken ervan zoals de samenstelling, de gebruikswijzen, de omvang van de verspreiding ervan, de bekendheid van de consument ermee en de risico's die het gebruik ervan kan meebrengen (zie arresten Hof van 30 april 2009, BIOS Naturprodukte, C-27/08, Jurisprudentie 2009, blz I-3785, GRUR 2009, 790, punt 18, en 6 september 2012, Chemische Fabrik Kreussler, C-308/11, GRUR 2012, 1167, punt 33 e.v. met nadere verwijzingen, en Bundesgerichtshof, Chlorhexidin, PharmR 2016, 82, punt 12).
- 36 bb) De appelrechter heeft zich daarop gebaseerd en uiteengezet dat in het kader van de vereiste totaalbeoordeling met name de gebruikswijzen pleiten voor een indeling van de producten als geneesmiddel naar werking. Zoals bij geneesmiddelen gebruikelijk is, worden de producten verspreid met een bijsluiter waarin wordt gewezen op de dosering en toepassing. Zij worden verhandeld in een vorm die ook bij geneesmiddelen gebruikelijk is. Bovendien moeten zij worden gebruikt als ondersteunende behandeling bij een ziekte. Er wordt gewezen op bijwerkingen zoals intolerantie, misselijkheid, winderigheid en dunne ontlasting. De omvang van de verspreiding is relevant. Hoewel talrijke criteria eveneens gelden voor medische hulpmiddelen, zodat de afbakening in de eerste plaats op grond van de vaststelling van farmacologische eigenschappen moet plaatsvinden, blijkt uit de totaalbeoordeling dat de producten geneesmiddelen zijn.

- 37 cc) De zware kritiek die in de Revision op deze rechterlijke beoordeling van de feiten wordt geuit, baat niet. De appelrechter heeft de volgens de rechtspraak van het Hof en van de verwijzende rechter vereiste totaalbeoordeling, rekening houdend met de hiervoor doorslaggevende criteria, uit Revisionsrechtelijk oogpunt op niet te bekritisieren wijze verricht. Daarbij heeft hij zich, anders dan de Revision stelt, niet gebaseerd op de onjuiste rechtsopvatting dat een product altijd een geneesmiddel naar werking is wanneer het een farmacologisch effect teweegbrengt. Voor zover de Revision bovendien aanvoert dat de appelrechter niet in aanmerking heeft genomen dat het ontbreken van gebruiksrisico's tegen een indeling als geneesmiddel naar werking pleit, strookt dat niet met de door de Revision aanvaarde vaststelling van de appelrechter dat de producten verschillende, in detail opgesomde bijwerkingen hebben.
- 38 b) De beantwoording van de prejudiciële vraag loopt bovendien vooruit op de verdere grief van de Revision waarmee deze zich keert tegen het oordeel van de appelrechter dat de producten bij gebruik ervan volgens voorschrift fysiologische functies van de mens op noemenswaardige wijze herstellen, verbeteren of wijzigen.
- 39 aa) Volgens de rechtspraak van het Hof en van de verwijzende rechter kan een product alleen als geneesmiddel naar werking worden beschouwd wanneer het op grond van de samenstelling ervan en bij gebruik ervan volgens voorschrift fysiologische functies van de mens, door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect teweeg te brengen, noemenswaardig kan herstellen, verbeteren of wijzigen (zie arrest Hof van 6 september 2012, Chemische Fabrik Kreussler, C-308/11, GRUR 2012, 1167, punten 30 en 35 met nadere verwijzingen, en Bundesgerichtshof, Chlorhexidin, GRUR-RR 2013, 272, punt 7, en PharmR 2016, 82, punt 12, telkens met nadere verwijzingen).
- 40 bb) De appelrechter heeft dat bevestigd en als motivering uiteengezet dat door het blokkeren van FimH op het bacterie-oppervlak de hechting van de bacteriën aan het celmembraan wordt tegengegaan hetgeen de biochemische reactie van de bacterie en de gastheercel beëindigt zodat de fysiologische functie van het menselijk lichaam wordt gewijzigd doordat het begin of de verdere ontwikkeling van de ontsteking van de urineweg wordt belemmerd. Dat de klinische betekenis van de therapie en de preventie bij gebrek aan voldoende beschikbare gegevens onduidelijk blijft, staat daaraan niet in de weg. Er is volgens de vaststellingen van de deskundige zonder twijfel bewezen dat D-mannose zich hecht aan FimH en derhalve de fysiologische processen van de bacterie en de pathofysiologische processen van de urineweginfectie beïnvloedt.
- 41 cc) De Revision voert hiertegen aan dat een aan een therapeutisch of preventief effect inherente wijziging van fysiologische functies alleen niet volstaat voor de veronderstelling dat sprake is van een geneesmiddel naar werking; daarentegen is vereist dat het beoogde therapeutische doel door een aanzienlijke interventie in de fysiologische functies van het menselijk lichaam wordt bereikt die van haar kant als farmacologisch kan worden gekwalificeerd. Bij D-mannose,

dat zich alleen fysisch omkeerbaar aan bacteriën hecht zonder deze te vernietigen en evenmin met de menselijke blaaswand interageert, is dat niet het geval.

- 42 dd) Volgens de eerder aangehaalde rechtspraak van het Hof veronderstelt de noemenswaardige wijziging van fysiologische functies die vereist is voor de indeling van een product als een geneesmiddel naar werking een farmacologisch effect (of een immunologisch of metabolisch effect, die in het geding echter niet aan de orde zijn) (zie arrest Hof van 6 september 2012, Chemische Fabrik Kreussler, C-308/11, GRUR 2012, 1167, punt 30 met nadere verwijzingen). De farmacologische (of immunologische of metabolische) eigenschappen van een product zijn namelijk het element op basis waarvan aan de hand van de mogelijke werkingen van het product moet worden uitgemaakt of het in de zin van artikel 1, punt 2, onder b), van richtlijn 2001/83/EG aan de mens kan worden toegediend teneinde fysiologische functies bij de mens te herstellen, te verbeteren of te wijzigen (arresten Hof van 15 november 2007, Commissie/Duitsland, C-319/05, Jurisprudentie 2007, I-9811, punt 59, EuZW 2008, 56, en 30 april 2009, BIOS Naturprodukte, C-27/08, EuZW 2009, 545, punt 20, telkens met nadere verwijzingen). Wanneer wordt verondersteld dat de appelrechter terecht is uitgegaan van een farmacologisch effect kan zijn beoordeling dat de producten fysiologische functies van de mens noemenswaardig herstellen, verbeteren of wijzigen uit Revisionsrechtelijk oogpunt niet worden gekritiseerd.
- 43 c) Beantwoording van de prejudiciële vraag is tevens geboden omdat naast de indeling van de litigieuze producten als geneesmiddel naar werking ook de indeling ervan als geneesmiddel naar aandiening in aanmerking zou komen (zie arrest Hof, Bondsrepubliek Duitsland [neusdruppels], C-495/21, PharmR 2023, 160, punten 49-51). In Revision moet alleen worden onderzocht of er sprake is van een geneesmiddel naar werking omdat de appelrechter zijn oordeel alleen hierop heeft gebaseerd. Overigens zou zijn oordeel uit het oogpunt dat er sprake is van een geneesmiddel naar aandiening niet kunnen worden gehandhaafd omdat hij dienaangaande niet voldoende feiten heeft vastgesteld.
- 44 d) Dat de rechtsopvatting van de appelrechter overeenstemt met de beoordeling van de Europese Commissie zoals die in haar Handboek betreffende borderline producten (versie 1.22 [05-2019] onder 4.20) tot uitdrukking komt, maakt de beantwoording van de prejudiciële vraag ten slotte niet obsolete. In dat Handboek wordt het gebruik van D-mannose om urineweginfecties te voorkomen als voorbeeld genoemd van een farmacologisch (en niet fysisch) effect van een geneesmiddel. De in het Handboek opgenomen opvattingen van de Commissie zijn echter niet bindend [*omissis*]. Er wordt aldaar daarentegen uitdrukkelijk op gewezen dat alleen het Hof het Gemeenschapsrecht op doorslaggevende wijze kan uitleggen [*omissis*].

[*omissis*]