



Datum van inontvangstneming : 10/05/2016

**Zaak C-179/16**

**Samenvatting van het verzoek om een prejudiciële beslissing overeenkomstig artikel 98, lid 1, van het Reglement voor de procesvoering van het Hof van Justitie**

**Datum van indiening:**

25 maart 2016

**Verwijzende rechter:**

Consiglio di Stato (Italia)

**Datum van de verwijzingsbeslissing:**

3 december 2015

**Verzoekende partijen:**

F. Hoffmann-La Roche AG

La Roche SpA

Novartis AG

Novartis Farma SpA

**Verwerende partij:**

Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato

---

**Voorwerp van de procedure in het hoofdgeding**

Hogere voorziening tegen het vonnis van het Tribunale amministrativo regionale del Lazio tot verwerping van de beroepen tegen besluit nr. 24823 van 27 februari 2014 van de Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato (mededingingsautoriteit; hierna ook: „AGCM”) waarbij de AGCM heeft vastgesteld dat de vennootschappen F. Hoffmann-La Roche Ltd en Novartis AG, mede via de door hen gecontroleerde vennootschappen Novartis Farma SpA en Roche SpA in strijd met artikel 101 VWEU een mededingingsbeperkend horizontaal kartel in het leven hebben geroepen met het oog op het bewerkstelligen van een kunstmatige „differentiatie” tussen de geneesmiddelen

Avastin en Lucentis door de perceptie van de risico's van het gebruik van Avastin op oftalmologisch gebied te manipuleren.

### **Voorwerp en rechtsgrondslag van het prejudiciële verzoek**

Juiste uitlegging van artikel 101 VWEU, inzonderheid wat betreft de kwalificatie als „concurrenten” van de partijen bij een licentieovereenkomst, de criteria voor de afbakening van de relevante markt en de bijbehorende producten, alsook de criteria voor het vaststellen van mededingingsbeperkende gedragingen.

Artikel 267 VWEU

### **Prejudiciële vragen**

- 1) Is het bij een juiste uitlegging van artikel 101 VWEU mogelijk de partijen bij een licentieovereenkomst als concurrenten te beschouwen wanneer de licentienemende onderneming enkel uit hoofde van die overeenkomst actief is op de relevante markt? Is in dat geval artikel 101, lid 1, VWEU niet van toepassing op de eventuele beperkingen van de mededinging van de licentiegever jegens de licentienemer, ook al zijn zij niet uitdrukkelijk neergelegd in de licentieovereenkomst, en zo ja, binnen welke grenzen, of vallen deze beperkingen hoe dan ook binnen de werkingssfeer van de in artikel 101, lid 3, VWEU neergelegde uitzondering?
- 2) Kan de nationale mededingingsautoriteit krachtens artikel 101 VWEU de relevante markt autonoom afbakenen ten opzichte van de inhoud van de vergunningen voor het in de handel brengen (VHB) van geneesmiddelen die zijn afgegeven door de bevoegde geneesmiddelenautoriteiten (Agenzia Italiana del Farmaco en Europees Geneesmiddelenbureau) of moet de juridisch relevante markt in de zin van artikel 101 VWEU voor toegelaten geneesmiddelen in de eerste plaats worden vormgegeven en afgebakend door de bevoegde regelgevende instantie op een manier die ook bindend is voor de nationale mededingingsautoriteit?
- 3) Kunnen een geneesmiddel met een vergunning voor het in de handel brengen en een geneesmiddel dat voor dezelfde therapeutische indicaties wordt gebruikt, maar daarvoor niet is geregistreerd (off-labelgebruik), mede in het licht van de bepalingen van richtlijn 2001/83/EG en inzonderheid artikel [6] over de vergunning voor het op de markt brengen van geneesmiddelen, krachtens artikel 101 VWEU worden beschouwd als vervangbaar en dus worden opgenomen in dezelfde relevante markt?
- 4) Is het uit hoofde van artikel 101 VWEU voor de afbakening van de relevante markt relevant vast te stellen of de geneesmiddelen – naast de wezenlijke

vervangbaarheid ervan aan de vraagzijde – op de markt zijn aangeboden in overeenstemming met het regelgevingskader voor de handel in geneesmiddelen?

5) Kan een onderling afgestemde gedraging die erop gericht is te benadrukken dat een geneesmiddel minder veilig en minder doeltreffend is, worden beschouwd als naar de strekking mededingingsbeperkend, als die beperktere doeltreffendheid en veiligheid weliswaar niet worden ondersteund door vaststaande wetenschappelijke gegevens, maar in het licht van de beschikbare wetenschappelijke kennis ten tijde van de feiten ook niet zonder meer kunnen worden uitgesloten?

### **Aangevoerde bepalingen van Unierecht**

Artikel 101 VWEU

Artikel 267 VWEU

Besluiten van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) waarbij vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen zijn afgegeven

### **Aangevoerde bepalingen van nationaal recht**

Wet nr. 648 van 23 december 1996

Besluiten van de Agenzia Italiana del Farmaca (AIFA) waarbij vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen zijn afgegeven

### **Korte uiteenzetting van de feiten en de procedure in het hoofdgeding**

- 1 Bij besluit nr. 24823 van 27 februari 2014 heeft de Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato vastgesteld dat de vennootschappen F. Hoffmann-La Roche Ltd (hierna ook: „Roche”) en Novartis AG, mede via de door hen gecontroleerde vennootschappen Novartis Farma SpA (hierna ook: „Novartis Italia”) en Roche SpA (hierna ook: „Roche Italia”) in strijd met artikel 101 VWEU een mededingingsbeperkend horizontaal kartel in het leven hebben geroepen met het oog op het bewerkstelligen van een kunstmatige „differentiatie” tussen de geneesmiddelen Avastin en Lucentis door de perceptie van de risico’s van het gebruik van Avastin op oftalmologisch gebied te manipuleren. Volgens de AGCM strekte de regeling ertoe de inkomsten van de betrokkenen onrechtmatig te maximaliseren, met rechtstreekse gevolgen voor de kosten van de gezondheidszorg, zowel van de overheid als van particulieren.
- 2 Dientengevolge heeft de AGCM bestuurlijke boetes opgelegd ten belope van:  
aan Hoffmann-La Roche Ltd en Roche SpA: hoofdelijk 90 593 369 EUR;

aan Novartis AG en Novartis Farma SpA: hoofdelijk 92 028 750 EUR.

- 3 De vier beboete vennootschappen hebben besluit nr. 24823 van de AGCM van 27 februari 2014 aangevochten voor het Tribunale amministrativo regionale per il Lazio, dat de beroepen bij vonnis nr. 12168 van 2 december 2014 heeft verworpen. De vier beboete vennootschappen hebben vervolgens hogere voorziening ingesteld bij de Consiglio di Stato.
- 4 De twee geneesmiddelen waarop het besluit van de AGCM betrekking heeft, zijn ontwikkeld in het kader van het onderzoeksprogramma over een middel tegen vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) door de biotechnologievennootschap Genentech Inc. (hierna: „Genentech”), die sinds 1990 wordt gecontroleerd door de Roche-groep. Dat programma gaat terug tot 1989, toen de onderzoekers van Genentech een door de mens aangemaakt eiwit ontdekten (door hen VEGF genoemd) dat verantwoordelijk is voor de groei en werking van normale bloedvaten, maar ook voor de vorming van afwijkende bloedvaten die in enkele oncologische pathologieën bijdragen tot de groei van de tumor.
- 5 Uit het onderzoek van Genentech kwam ook naar voren dat een inhibitie van de werking van VEGF gebruikt zou kunnen worden voor de behandeling van enkele typen tumoren bij de mens. In 1993 ontdekten zij een antilichaam dat deze werking kan blokkeren. In 1996 slaagden de onderzoekers van Genentech erin een anti-VEGF-antilichaam te verkrijgen dat geschikt is voor toediening aan de mens. Zij noemden dit antilichaam bevacizumab, het werkzame bestanddeel van het geneesmiddel Avastin.
- 6 Bij dit onderzoek waren ook andere pathologieën betrokken die met de werking van VEGF verband houden, waaronder met name een veelvoorkomende oogaandoening die bekendstaat als leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD). Niettemin meenden de onderzoekers van Genentech dat bevacizumab (in termen van veiligheid en doeltreffendheid) niet geschikt was als behandeling van LMD en andere vasculaire pathologieën van het oog.
- 7 De redenen daarvoor waren:
  - LMD moet lokaal worden behandeld, namelijk door middel van een intravitreale injectie (ITV), omdat bij intraveneuze toediening het gehele organisme langdurig wordt blootgesteld aan de anti-VEGF-werking, waardoor het risico van ernstige atherotrombotische en cardiovasculaire complicaties in het gehele stelsel groter zou worden;
  - intravitreale toediening van bevacizumab leidde tot een reeks contra-indicaties in termen van veiligheid en doeltreffendheid.
- 8 Wat de veiligheid betreft: ook als bevacizumab intravitreaal wordt toegediend, komt het in de bloedsomloop terecht. Het organisme heeft drie weken nodig om het te verwijderen, zodat het voor langere tijd wordt blootgesteld aan de anti-

VEGF-werking, wat leidt tot een verhoogd risico van ernstige complicaties in het stelsel. Wat de doeltreffendheid betreft: de onderzoekers van Genentech hebben erop gewezen dat bevacizumab door zijn afmetingen niet ideaal was voor penetratie in het netvlies en de doeltreffendheid van de behandeling dus niet optimaal was.

- 9 Daarom achtte Genentech het niet verstandig het gebruik van bevacizumab op oftalmologisch gebied voort te zetten en is besloten voor deze behandelingsdoeleinden een afzonderlijk anti-VEGF-geneesmiddel te ontwikkelen.
- 10 Dit onderzoek heeft geleid tot de identificatie van een specifiek anti-VEGF-antilichaam, dat bekend is geworden onder de naam ranibizumab (het werkzame bestanddeel van het geneesmiddel Lucentis). Anders dan bevacizumab wordt ranibizumab door het organisme in enkele uren verwijderd en heeft het geringere afmetingen, waardoor het gemakkelijker doordringt in het netvlies en zich gemakkelijker bindt aan VEGF.
- 11 In een latere fase van de ontwikkeling van de twee geneesmiddelen heeft Genentech, dat zijn producten uitsluitend in de Verenigde Staten verhandelt, Avastin in licentie gegeven aan haar zustermaatschappij Roche en Lucentis aan de Novartis-groep, opdat zij de twee geneesmiddelen in de rest van de wereld zouden inschrijven en in de handel brengen. Meer bepaald heeft Genentech, vanwege het algemene optierecht dat Roche heeft op alle producten van Genentech, beide geneesmiddelen in eerste instantie aan Roche aangeboden. Roche, dat voornamelijk actief is op het gebied van de oncologie, heeft in 2003 haar optierecht voor Avastin uitgeoefend. Omdat Roche niet actief is op het gebied van de oftalmologie heeft zij dat niet uitgeoefend voor Lucentis, dat Genentech heeft toevertrouwd aan een derde onderneming, Novartis, waarmee zij in juni 2003 een licentieovereenkomst heeft gesloten.
- 12 De geneesmiddelen Avastin en Lucentis hebben van de bevoegde autoriteiten een vergunning voor het in de handel brengen verkregen voor de behandeling van tumoren (Avastin) en oftalmologische aandoeningen (Lucentis).
- 13 In Italië heeft de AIFA op 26 september 2005 de Europese VHB van Avastin, afgegeven door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) voor de behandeling van metastatische colorectale tumoren, omgezet voor de Italiaanse markt en het geneesmiddel opgenomen in klasse H [de klasse voor geneesmiddelen die uitsluitend in een ziekenhuis mogen worden toegepast en geheel ten laste komen van de SSN (nationale gezondheidsdienst)]. Lucentis heeft op 31 mei 2007 een VHB van de AIFA verkregen voor de behandeling van LMD. Aanvankelijk werd Lucentis opgenomen in klasse C (geneesmiddelen die niet worden vergoed) vanwege het ontbreken van een overeenkomst tussen de AIFA en Novartis over de te vergoeden prijs, maar sinds 4 december 2008 wordt het vergoed (en is het opgenomen in klasse H).

- 14 Tijdens de periode van een paar jaar tussen het op de markt brengen van Avastin en van Lucentis hebben enkele artsen, na toediening van Avastin voor de oncologische aandoeningen waarvoor het was ontwikkeld en toegelaten, opgemerkt dat patiënten die zowel een tumor als LMD hadden, ook met betrekking tot de laatste aandoening positief reageerden. Omdat Avastin op dat moment het enige anti-VEGF-geneesmiddel op de markt was, achtten enkele artsen het passend hun LMD-patiënten intravitreaal Avastin toe te dienen, hoewel Avastin noch voor die therapeutische indicatie noch voor die toedieningswijze was toegelaten (zogenoemd off-labelgebruik of niet geregistreerd gebruik).
- 15 Onder dergelijke omstandigheden is zich het niet-geregistreerde gebruik van Avastin voor oftalmologische aandoeningen op mondiaal niveau gaan verbreiden. Vanwege de lagere kosten van de therapie is het niet-geregistreerde gebruik van Avastin ook na de toelating en het op de markt komen van Lucentis voortgezet.
- 16 Op grond van de Italiaanse regeling voor niet-geregistreerd gebruik van geneesmiddelen kunnen deze middelen – anders dan in andere landen, bijvoorbeeld Frankrijk – voor niet-geregistreerd gebruik in bepaalde gevallen worden vergoed. Ten tijde van de feiten waarop het besluit betrekking heeft, was de vergoeding van niet-geregistreerd gebruik mogelijk indien geen valide therapeutisch alternatief was toegelaten voor de behandeling van de aandoening waarvoor het niet-geregistreerde geneesmiddel werd ingezet, en het betrokken niet-geregistreerde gebruik door de AIFA was opgenomen in een lijst van te vergoeden therapieën, de zogenoemde lijst 648 (artikel 1, lid 4, van wet nr. 648 van 23 december 1996).
- 17 Na de afgifte van een VHB van Avastin in Italië en van de verbreiding in Italië van het niet-geregistreerde gebruik op oftalmologisch gebied heeft de AIFA in mei 2007 dat gebruik opgenomen in de lijst 648 voor de behandeling van exsudatieve (natte) maculopathieën [LMD, retinale veneuze occlusie (RVO), diabetisch macula-oedeem (DME) en myopische maculadegeneratie] en van neovasculair glaucoom, aangezien op dat moment nog geen valide therapeutisch alternatief voor deze aandoeningen bestond. Nadat de geneesmiddelen Lucentis en Macugen (eind 2008 goedgekeurd voor de behandeling van LMD) en Ozudex (juli 2011 goedgekeurd voor de behandeling van RVO) in Italië waren toegelaten en opgenomen onder de te vergoeden preparaten, heeft de AIFA vergoeding van Avastin voor niet-geregistreerd gebruik voor deze aandoeningen uitgesloten.
- 18 Op 18 oktober 2012 heeft de AIFA besloten Avastin geheel te schrappen van de lijst 648 op grond van de wijzigingen en aanvullingen die het EMA op 30 augustus 2012 in het document met de therapeutische indicaties, de zogenoemde samenvatting van de kenmerken van het product, had aangebracht.

### **Voornaamste argumenten van partijen in het hoofdgeding**

- 19 Bij het bestreden besluit heeft de AGCM geoordeeld dat Roche en Novartis, mede via de door hen gecontroleerde ondernemingen Roche Italia en Novartis Italia, in strijd met artikel 101 VWEU „een unieke en complexe horizontale mededingingsregeling door middel van een veelvoud aan onderling afgestemde gedragingen” in het leven hebben geroepen. Die regeling zou erop gericht zijn een „kunstmatige differentiatie” van de geneesmiddelen Avastin en Lucentis te bewerkstelligen (die echter „op oftalmologisch gebied in elk opzicht gelijkwaardige geneesmiddelen” zouden zijn), in de eerste plaats door de perceptie van de risico's van het gebruik van Avastin op oftalmologisch gebied te manipuleren en zodoende de vraag naar Lucentis te stimuleren, door berichten te creëren en verbreiden waarmee onrust wordt geschapen onder het publiek over de veiligheid van intravitreaal gebruik van Avastin, en in de tweede plaats door wetenschappelijke gegevens die in een andere richting wijzen, te bagatelliseren. Dit om te beletten dat het niet-geregistreerde gebruik van Avastin een negatieve weerslag zou hebben op het geregistreerde gebruik van Lucentis, dat duurder is en waarvan de verkoop beide vennootschappen ten goede komt.
- 20 Volgens de AGCM behelst de regeling een gezamenlijk belang voor de groepen Roche en Novartis in verband met de bij het EMA lopende procedure voor wijziging van de samenvatting van de kenmerken van het product van Avastin en een door de groepen gewenste formele mededeling aan medici strekkende tot een kunstmatige differentiatie.
- 21 Deze gedragingen zouden zich hebben voorgedaan buiten het kader van de veronderstelde verticale licentiebetrekkingen.
- 22 Volgens de AGCM vertoont de vermeende mededingingsregeling de kenmerken van een onrechtmatige verdeling van de markt en is zij dus naar de strekking mededingingsbeperkend. De AGCM stelt daarnaast dat de mededingingsregeling concreet ten uitvoer is gelegd en de therapiekeuzen van medici en dientengevolge het aankoopbeleid van de geneesmiddelen Avastin en Lucentis heeft beïnvloed.
- 23 Volgens de AGCM heeft deze mededingingsregeling geleid tot een onmiddellijke vertraging van de groei van Avastin en een verschuiving van de vraag naar het duurdere Lucentis, waardoor de kosten voor de SSN enkel in het jaar 2012 bijna 45 miljoen EUR hoger waren.
- 24 De AGCM meende dus dat de aan de deelnemende ondernemingen verweten inbreuk als zeer zwaar moest worden beschouwd vanwege de vermeende onrechtmatigheid naar de strekking, omdat zij concreet ten uitvoer zou zijn gelegd en met zekerheid gevolgen voor het economische evenwicht van het stelsel van gezondheidszorg als geheel zou hebben gehad, alsook omdat het geaggregeerde marktaandeel van de partijen op de Italiaanse geneesmiddelenmarkt voor de



behandeling van vasculaire aandoeningen meer dan 90 % zou zijn, zowel wat betreft de waarde als wat betreft het aantal patiënten.

- 25 In verband met de duur van de inbreuk stelt de AGCM dat de onrechtmatige gedragingen ten laatste in juni 2011 zijn begonnen, toen Roche in het kader van het plan voor de differentiatie van de producten dat met Novartis was afgestemd, formeel de procedure voor het EMA heeft ingeleid om te bewerkstelligen dat de samenvatting van de productkenmerken van Avastin werd gewijzigd en de bijbehorende officiële mededelingen zouden worden opgesteld.
- 26 De AGCM heeft erop gewezen dat Avastin, tenminste in Italië en gedurende de periode vanaf de opname op de lijst 648 tot aan de inleiding van de mededingingsprocedure, het voornaamste anti-VEGF-geneesmiddel is geweest (in termen van aantal patiënten) voor de behandeling van exsudatieve maculopathieën en neovasculair glaucoom, omdat het lange tijd was opgenomen op de lijst 648 voor verschillende oftalmologische toepassingen (en het niet-geregistreerde gebruik van die toepassingen dus door de SSN werd vergoed).
- 27 Als gevolg van de enorme kwantitatieve verbreiding van het niet-geregistreerde gebruik op oftalmologisch gebied was Avastin in feite de voornaamste concurrent van Lucentis geworden.
- 28 De AGCM stelt dus dat Novartis zich sinds 2007, toen de distributie van Lucentis in Europa van start is gegaan, in het licht van het op dat moment verbreide niet-geregistreerde gebruik van Avastin op oftalmologisch gebied, voor het probleem zag gesteld hoe zij haar eigen productmarkt kon beschermen. Daartoe heeft zij de licentiegever van haar geneesmiddel, namelijk Genentech, en inzonderheid Roche, de moedermaatschappij van Genentech en rechthebbende van het concurrerende geneesmiddel, rechtstreeks bij de kwestie betrokken.
- 29 De AGCM heeft dus geconcludeerd dat Roche en Novartis een uitgebreid collusiescenario hadden opgezet, dat erop was gericht een kunstmatig onderscheid tussen Avastin en Lucentis te creëren door de risico's van het intravitreaal gebruik van Avastin te benadrukken en te suggereren dat Lucentis veiliger was. Zodoende zouden zij tevens profiteren van de omstandigheid dat enkel Lucentis beschikte over een vergunning voor het in de handel brengen voor oftalmologisch gebruik; voor Avastin was namelijk nooit een aanvraag in die zin ingediend.

### **Korte uiteenzetting van de motivering van de verwijzing**

- 30 Volgens de Consiglio di Stato is het evident dat de prejudiciële verwijzing relevant is voor de beslechting van het geding, omdat een eventueel antwoord op de prejudiciële vraag in de door verzoeksters aangegeven zin zou kunnen betekenen dat de grieven waarmee schending van artikel 101 VWEU wordt betwist, worden aanvaard.

- 31 In verband met vraag 1 stellen verzoeksters namelijk dat Novartis zonder de licentieovereenkomst de betrokken markt niet op voldoende korte termijn (een of twee jaar) had kunnen betreden om te worden beschouwd als tenminste potentiële concurrent op die markt. Dat blijkt uit het feit dat eerst Genentech en vervolgens een farmaciegigant als Bayer een veel langere periode nodig hebben gehad om hun anti-VEGF-geneesmiddelen te ontwikkelen en op de markt te brengen. Uitgaande van de veronderstelling dat de licentieovereenkomst voor Lucentis een overeenkomst is tussen ondernemingen die niet met elkaar in een concurrentieverhouding staan, stellen verzoeksters dat de partijen krachtens het EU-recht elke eventuele concurrentie van Roche (licentiegever) jegens Novartis (licentienemer) op de betrokken markt door middel van overeenkomsten rechtmatig hadden kunnen elimineren. Een degelijke beperking valt immers niet binnen de werkingssfeer van het verbod van artikel 101, lid 1, VWEU.
- 32 Dat de vragen 2, 3, 4 en 5 relevant zijn, is eveneens evident gelet op de grieven waarmee de afbakening van de relevante markt door de AGCM wordt betwist, met name in het licht van het regelgevingskader voor de geneesmiddelenmarkt en van de bevoegdheden van de nationale en Europese toezichthouders (AIFA en EMA) voor de afgifte van vergunningen voor het in de handel brengen.