SCHLUSSANTRÄGE DES GENERALANWALTS DÁMASO RUIZ-JARABO COLOMER

vom 22. Januar 1998 *

1. Mit Beschluß vom 10. Oktober 1996, bei der Kanzlei des Gerichtshofes eingegangen am 22. November 1996, hat der High Court of Justice, Queen's Bench Division (im folgenden: High Court) verschiedene Fragen zur Auslegung von Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65/EWG [1] in der Fassung der Richtlinie 87/21/EWG [2] zur Vorabentscheidung vorgelegt.

2. Diese Fragen beziehen sich auf die Anwendung des vereinfachten Verfahrens zur Erlangung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Generikums durch Bezugnahme auf die von innovierenden Pharmaunternehmen zwecks Erlangung der Zulassung des ursprünglichen Arzneimittels eingereichten Unterlagen. Konkret gesagt wird darüber gestritten, ob sich die Zulassung des Generikums auf alle bis zu jenem Zeitpunkt für das ursprüngliche Arzneimittel zugelassenen Indikationen und Dosierungen zu erstrecken hat oder ob im Gegenteil die für das ursprüngliche Arzneimittel geltende Schutzfrist von zehn Jahren auch auf die für dieses Arzneimittel später genehmigten Indikationen und Dosierungen anzuwenden ist.

Die Rechtsvorschriften des Gemeinschaftsrechts

3. Die für den menschlichen Gebrauch bestimmten Arzneimittel [3] haben erhebliche Auswirkungen auf die Volksgesundheit, so daß ihr Inverkehrbringen einer strengen behördlichen Kontrolle bedarf. Um die dem freien Verkehr von Arzneimitteln in der Gemeinschaft entgegenstehenden, sich aus den voneinander abweichenden nationalen Kontrollsystemen ergebenden Hindernisse schrittweise zu verringern, haben die Gemeinschaftsorgane zahlreiche Vorschriften zur Harmonisierung des Inverkehrbringens von Arzneimitteln erlassen.

* Originalsprache: Spanisch.

1 — Richtlinie 65/65/EWG des Rates vom 26. Januar 1965 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten (ABl. 1965, S. 369).

2 — Richtlinie 87/21/EWG des Rates vom 22. Dezember 1986 zur Änderung der Richtlinie 65/65/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten (ABl. 1987, L 15, S. 36).

3 — Ich werde die Ausdrücke „Arzneimittel" und „Arzneispezialitäten" in der gleichen Bedeutung verwenden, obwohl der Begriff des Arzneimittels weiter ist als derjenige der Arzneispezialität. Er umfaßt nicht nur die industriell hergestellten Arzneimittel, insbesondere die Generika (d. h. diejenigen, die bestehenden Erzeugnissen gleichen, die noch nicht durch Patente geschützt sind), sondern auch die Arzneispezialitäten (d. h. die unter einer besonderen Bezeichnung und mit einer speziellen Verpackung zubereiteten und in den Verkehr gebrachten Arzneimittel). Seit der Richtlinie 89/341/EWG des Rates vom 3. Mai 1989 zur Änderung der Richtlinien 65/65/EWG, 75/318/EWG und 75/319/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten (ABl. L 142, S. 11) ist der Ausdruck „Arzneimittel" im Rahmen der gemeinschaftsrechtlichen Vorschriften über für den menschlichen Verbrauch bestimmte Arzneimittel an die Stelle des Ausdrucks „Arzneispezialitäten" getreten.

4. Der wichtigste Mechanismus für die Prüfung, ob ein Arzneimittel den Erfordernissen des Schutzes der Volksgesundheit entspricht, ist die Genehmigung für das Inverkehrbringen, für die es zwei Formen gibt, die gemeinschaftsrechtliche und die nationale.

Am 1. Januar 1995 traten die Bestimmungen in Kraft, die die Möglichkeit zur Erlangung einer gemeinschaftsrechtlichen, auf den Gebieten aller Mitgliedstaaten gültigen Genehmigung für das Inverkehrbringen schaffen. Eine Genehmigung dieses Typs kann im Weg eines zentralisierten Verfahrens gemäß der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 [4] erlangt werden; diese führt eine von der Kommission zu erteilende gemeinschaftsrechtliche Genehmigung ein, die auf einem Tätigwerden der — durch die genannte Verordnung geschaffenen — Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln beruht.

Der Anwendungsbereich der kraft Gemeinschaftsrecht erteilten Genehmigungen ist begrenzt; sie sind für technisch fortgeschrittene Arzneimittel obligatorisch, für Arzneimittel, die neue aktive Wirkstoffe enthalten, fakultativ.

4 — Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates vom 22. Juli 1993 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (ABl. L 214, S. 1).

5. Der größte Teil der Arzneimittel wird auf der Grundlage einer nationalen Zulassung in den Verkehr gebracht, die die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats erteilt und die in diesem Staat Gültigkeit hat [5]. Ausgangspunkt für die Harmonisierung der nationalen Rechtsvorschriften über die Erteilung von Zulassungen für Arzneimittel war die Richtlinie 65/65, die mit ihrem verschiedentlich geänderten Text weiterhin der Eckpfeiler des Arzneimittelrechts der Gemeinschaft ist.

Gemäß Artikel 3 der Richtlinie 65/65 darf eine Arzneispezialität in einem Mitgliedstaat erst dann in den Verkehr gebracht werden, wenn die zuständige Behörde dieses Mitgliedstaats hierfür im Einklang mit der Richtlinie die Genehmigung erteilt hat.

Artikel 4 bestimmt, welche Angaben und Unterlagen für die Erlangung der Genehmigung des Inverkehrbringens, deren Inhalt durch die Richtlinien 75/318/EWG [6] und 75/319/EWG [7] harmonisiert wurde, erforderlich sind. Nach dieser Bestimmung können Personen, die die Genehmigung für das Inverkehrbringen einer zum menschlichen

5 — Die gegenseitige Anerkennung der nationalen Genehmigungen des Inverkehrbringens wurde durch die Richtlinie 93/39/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 zur Änderung der Richtlinien 65/65/EWG, 75/318/EWG und 75/319/EWG betreffend Arzneimittel (ABl. L 214, S. 22) erleichtert.

6 — Richtlinie 75/318/EWG des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneispezialitäten (ABl. L 147, S. 1).

7 — Richtlinie 75/319/EWG des Rates vom 20. Mai 1975, Zweite Richtlinie zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten (ABl. L 147, S. 13).

Gebrauch bestimmten Arzneispezialität beantragen wollen, sich für diesen Antrag zweier verschiedener Verfahren, eines normalen und eines vereinfachten, bedienen. Wer sich für das normale Verfahren entscheidet, muß zur Erlangung der Genehmigung des Inverkehrbringens die Ergebnisse einer Reihe pharmakologischer, toxikologischer und klinischer Versuche und Prüfungen vorlegen, während er unter bestimmten Bedingungen von dieser Verpflichtung freigestellt ist, wenn er seinen Antrag nach dem vereinfachten Verfahren vorlegt. Dieses letztgenannte Verfahren erspart einem zweiten Antragsteller den Einsatz von Zeit und Geld, der mit der Zusammenstellung ins einzelne gehender klinischer und vorklinischer Daten verbunden ist.

6. Durch die Richtlinie 87/21 wurde Artikel 4 der Richtlinie 65/65 hinsichtlich des Rückgriffs auf das vereinfachte Verfahren geändert. Zweck dieser Änderung ist es, wie aus der zweiten Begründungserwägung der Richtlinie 87/21 hervorgeht, diejenigen Fälle näher zu bestimmen, in denen für die Genehmigung einer Arzneispezialität, die im wesentlichen einem bereits zugelassenen Erzeugnis gleicht, die Ergebnisse der pharmakologischen, toxikologischen oder klinischen Prüfungen nicht angegeben zu werden brauchen, wobei darauf zu achten ist, daß die Innovationsfirmen nicht benachteiligt werden. Die vierte Begründungserwägung stellt fest, daß es aus Gründen des Gemeinwohls nicht möglich ist, ohne zwingende Notwendigkeit Versuche an Menschen und Tieren durchzuführen. In Übereinstimmung mit diesen Zwecken lautet Artikel 4 der Richtlinie 65/65 wie folgt:

„Die Genehmigung für das Inverkehrbringen nach Artikel 3 ist von der für das Inverkehrbringen verantwortlichen Person bei der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats zu beantragen.

Dem Antrag sind folgende Angaben und Unterlagen beizufügen:

...

8. Ergebnisse von Versuchen:

— physikalisch-chemischer, biologischer oder mikrobiologischer Art;

— pharmakologischer und toxikologischer Art;

— ärztlicher oder klinischer Art.

Unbeschadet des Rechtsschutzes des gewerblichen und kommerziellen Eigentums gilt jedoch folgendes:

a) Der Antragsteller ist nicht verpflichtet, die Ergebnisse der pharmakologischen und toxikologischen Versuche oder die Ergebnisse der ärztlichen oder klinischen Versuche vorzulegen, wenn er entweder nachweisen kann,

i) daß die Arzneispezialität im wesentlichen einem Erzeugnis gleicht, das in dem Land, in dem der Antrag gestellt wird, bereits zugelassen ist und daß die für das Inverkehrbringen der Originalspezialität verantwortliche Person ihre Zustimmung erteilt hat, daß die mit dem Zulassungsantrag der Originalspezialität vorgelegten pharmakologischen, toxikologischen sowie ärztlichen oder klinischen Unterlagen zur Prüfung des gestellten Antrags herangezogen werden,

ii) oder — unter eingehender Bezugnahme auf wissenschaftliche Veröffentlichungen, die gemäß Artikel 1 Absatz 2 der Richtlinie 75/318/EWG vorgelegt werden — daß der Bestandteil oder die Bestandteile der Arzneispezialität allgemeinmedizinisch verwendet werden und eine anerkannte Wirksamkeit sowie einen annehmbaren Grad an Sicherheit aufweisen,

iii) oder daß die Arzneispezialität im wesentlichen einem Erzeugnis gleicht, das seit mindestens sechs Jahren in der Gemeinschaft nach den Gemeinschaftsvorschriften zugelassen und in dem Mitgliedstaat, in dem der Antrag gestellt wird, in Verkehr gebracht ist; dieser Zeitraum wird auf zehn Jahre verlängert, wenn es sich um ein technologisch hochwertiges Arzneimittel im Sinne von Teil A des Anhangs der Richtlinie 87/22/EWG ... oder um ein Arzneimittel im Sinne von Teil B des Anhangs der genannten Richtlinie handelt, bei dem das in Artikel 2 derselben Richtlinie vorgesehene Verfahren angewandt wurde; ferner kann ein Mitgliedstaat diese Frist durch eine einheitliche, alle in seinem Gebiet auf dem Markt befindlichen Erzeugnisse erfassende Entscheidung auf zehn Jahre verlängern, wenn dies seiner Ansicht nach im Interesse der öffentlichen Gesundheit erforderlich ist. Die Mitgliedstaaten können daher davon absehen, den genannten Zeitraum von sechs Jahren über den Zeitpunkt hinaus zu verlängern, zu dem ein Patent zum Schutz des ursprünglichen Erzeugnisses abläuft.

Ist jedoch die Arzneispezialität zu einem anderen therapeutischen Zweck bestimmt oder muß sie auf anderem Wege oder in anderer Dosis als die übrigen bereits im Handel befindlichen Arzneimittel verabreicht werden, so sind die entsprechenden Ergebnisse der pharmakologischen und toxikologischen Versuche und/oder der ärztlichen oder klinischen Prüfungen vorzulegen."

7. Diese durch die Richtlinie 87/21 eingeführte Bestimmung ist am 1. Juli 1987 in

Kraft getreten. Seit diesem Zeitpunkt können pharmazeutische Unternehmen in den drei in Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a genannten Fällen zum Zweck der Erlangung einer Genehmigung, die ihnen das Inverkehrbringen eines Arzneimittels gestattet, das vereinfachte Verfahren einschlagen. Der erste Fall setzt die Zustimmung des Innovationsunternehmens voraus, dem die Genehmigung für das Originalarzneimittel erteilt wurde; es wird für das Unternehmen, das das im wesentlichen gleiche Arzneimittel erzeugt, sehr schwierig sein, diese Zustimmung zu erlangen. Im zweiten Fall ist vorgesehen, daß die Genehmigung des Inverkehrbringens aufgrund einer eingehenden Bezugnahme auf wissenschaftliche Veröffentlichungen erteilt wird. Mit dieser Möglichkeit haben die nationalen Behörden Mißbrauch getrieben [8], weshalb die Richtlinie 87/21 bemüht ist, ihr wieder Ausnahmecharakter zu verleihen.

Im dritten Fall, der zu dem vorliegenden Rechtsstreit geführt hat, können Unternehmen nach Ablauf eines Zeitraums von sechs oder zehn Jahren zur Erlangung der Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Generikums, das dem Arzneimittel im wesentlichen gleicht, für das dem Innovationsunternehmen, das es entwickelt hat, eine Genehmigung erteilt wurde, auf das abgekürzte Verfahren zurückgreifen. Es handelt sich unzweifelhaft um eine äußerst wichtige Bestimmung, da sie den grundlegenden Weg zur Erlangung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Generika im Wege des vorteilhaften vereinfachten Verfahrens weist.

8 — Siehe das Urteil vom 5. Oktober 1995 in der Rechtssache C-440/93 (Scotia Pharmaceuticals, Slg. 1995, I-2851).

8. Zum Schutz des gewerblichen und kommerziellen Eigentums der Innovationsfirmen verbietet Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 während eines Zeitraums von sechs oder zehn Jahren, je nach der Entscheidung des betreffenden Mitgliedstaats, den Rückgriff auf das vereinfachte Verfahren und die hiermit verbundene Verwendung der Unterlagen, die das innovierende Unternehmen vorgelegt hat. Das Vereinigte Königreich hat eine Frist von zehn Jahren festgesetzt, die mit der ersten Genehmigung des Inverkehrbringens des in Rede stehenden Arzneimittels in einem Mitgliedstaat der Gemeinschaft zu laufen beginnt.

Die Vorgeschichte des Rechtsstreits

9. Der vorliegende Fall geht auf drei vor dem High Court anhängige miteinander in Zusammenhang stehende Rechtsstreitigkeiten zurück, die sich auf drei verschiedene pharmazeutische Erzeugnisse beziehen, nämlich Captopril, Aciclovir und Ranitidine. Ich werde diese Rechtsstreitigkeiten im folgenden jeweils als „Captopril-Verfahren", „Aciclovir-Verfahren" und „Ranitidine-Verfahren" bezeichnen.

10. Antragsgegnerin in den drei Verfahren ist jeweils die Licensing Authority, eine durch den Medicines Act 1968 geschaffene Behörde, der es obliegt, über das Inverkehrbringen von Arzneispezialitäten im Vereinigten Königreich zu entscheiden. Außer in den Fällen, in denen es um für die gesamte Gemeinschaft erteilte Zulassungen geht und

die nicht Gegenstand der genannten Verfahren sind, bedarf der Verkauf von Arzneimitteln im Vereinigten Königreich der vorherigen Genehmigung durch die Licensing Authority. Die Medicines Control Agency (im folgenden: MCA) ist die nachgeordnete Behörde, die die Anträge auf Erteilung von Genehmigungen im Namen der Licensing Authority bearbeitet.

11. Antragstellerinnen in den drei Verfahren sind pharmazeutische Unternehmen, die auf den Verkauf von Generika spezialisiert sind, oder pharmazeutische Gesellschaften, die sich mit dem Verkauf von Nicht-Generika, d. h. durch Warenzeichen geschützten und dank beträchtlicher Investitionen in die Forschung entwickelten Arzneispezialitäten befassen.

12. Die drei Verfahren haben den gleichen Gegenstand, denn der Streit geht um den Umfang der Genehmigung für das Inverkehrbringen, die die Generika herstellenden Unternehmen im Wege des vereinfachten Verfahrens nach Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a der Richtlinie 65/65 beantragt haben.

Ich werde jetzt näher auf den Gegenstand jedes dieser drei Verfahren eingehen, wie der High Court ihn in der Begründung seines Vorlagebeschlusses dargelegt hat.

Das Captopril-Verfahren

13. Captopril ist ein von Bristol-Myers Squibb (im folgenden: BMS), einem bedeutenden, Forschung betreibenden Hersteller pharmazeutischer Erzeugnisse, in den 70er Jahren entwickeltes Arzneimittel. Es handelt sich um eine Verbindung aus der Gruppe der als Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmstoffe (ACE-Hemmer) bezeichneten Arzneimittel. Durch eine Vielzahl von Auswirkungen (hauptsächlich Gefäßerweiterung) üben derartige Verbindungen eine günstige Wirkung u. a. auf das kardiovaskuläre System aus. Captopril war das erste Mittel aus dieser Gruppe von Verbindungen, das als Arzneimittel angeboten und dessen Inverkehrbringen in der Gemeinschaft zugelassen wurde.

14. Am 27. März 1981 wurde der Firma Squibb & Sons Limited (im folgenden: Squibb), einer britischen Tochtergesellschaft von BMS, die Genehmigung erteilt, unter der Marke „Capoten" im Vereinigten Königreich eine Arzneispezialität in den Verkehr zu bringen, deren Wirkstoff Captopril war. Die ursprüngliche Indikation erstreckte sich auf die Behandlung von schwerer Hypertonie, wenn die Standardtherapie mit Diuretica sich als wirkungslos erwiesen hatte. Das Erzeugnis wurde in Form von 25 mg-, 50 mg- und 100 mg-Tabletten vermarktet. Nach 1981 setzte BMS ihre Forschungen über andere Anwendungen von Captopril fort, und zwar in bezug auf andere Krankheiten als schwere Hypertonie sowie auf neue Dosierungen. Aufgrund der erzielten Ergebnisse billigte

die MCA mehrere Änderungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Capoten im Vereinigten Königreich. [9]

15. Frankreich war der erste Mitgliedstaat, der eine Zulassung für die Post-Myokardinfarkt-Indikation erteilte, und zwar am 1. Juni 1993. Das Vereinigte Königreich war der erste Mitgliedstaat, der eine Zulassung für die Indikation bei diabetischer Nephropathie erteilte, und zwar am 5. Mai 1994. BMS führte bedeutende klinische Forschungen bei tausenden von Patienten durch oder förderte solche Forschungen, um die Indikationen für die Behandlung von Post-Myokardinfarkten und diabetischer Nephropathie zu untermauern. In beiden Fällen beliefen sich die Aufwendungen für die Sammlung der Forschungsdaten und die Erwirkung der Zulassungen auf einen Betrag, der über ein Mehrfaches von 10 Millionen USD hinausging. Alle anderen obengenannten Zulassungsänderungen waren in anderen Mitgliedstaaten seit mindestens zehn Jahren genehmigt. Nur die beiden letzten Indikationsänderungen und die Daten, auf die sie sich stützen, sind Gegenstand des Captopril-Verfahrens.

9 — Es handelte sich um folgende Änderungen:
- Neue Indikation für schwere behandlungsresistente Angina pectoris (6. 10. 1981).
- Einführung einer neuen 12,5 mg-Tablette (12. 1. 1983).
- Neue zusätzliche Indikation für die Behandlung von geringfügiger bis mäßiger Hypertonie zur Unterstützung einer Thiazid-Therapie bei Patienten, die auf die Behandlung mit Thiaziden alleine nicht angesprochen haben (23. 10. 1985).
- Indikation geändert, um Behandlung jeder Art von Angina pectoris zu ermöglichen (13. 6. 1989).
- Indikation geändert, um die Erstbehandlung von leichter bis gemäßigter Hypertonie zu ermöglichen (1. 6. 1990).
- Neue zusätzliche Indikation für die Behandlung von Post-Myokardinfarkt (23. 12. 1993).
- Neue zusätzliche Indikation für die Behandlung von diabetischer Nephropathie (5. 5. 1994).

16. Am 20. Januar 1993 beantragte Generics (UK) Limited (im folgenden: Generics) [10] eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Captopril-Tabletten von 12,5 mg, 25 mg und 50 mg. Dieser Antrag war auf Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 gestützt.

Die MCA entgegnete Generics, sie könne über den Antrag erst entscheiden, wenn sie zuvor die in Anspruch genommene Vorschrift geprüft und über deren korrekte Auslegung entschieden habe. Generics erhob eine gerichtliche Klage, die am 18. Juli 1995 zu einem Vergleich zwischen den Parteien führte unbeschadet des Rechts von Generics, erneut zu klagen. Die MCA erklärte sich damit einverstanden, Generics die Genehmigung zum Vertrieb von Captopril-Tabletten von 12,5 mg, 25 mg und 50 mg zu erteilen, soweit es um Indikationen ging, die während zehn Jahren auf dem Gebiet der Gemeinschaft zugelassen worden waren. Sie lehnte jedoch die Genehmigung aller anderen Indikationen für Captopril ab, die nicht während zehn Jahren auf dem Gebiet der Gemeinschaft zugelassen worden waren, nämlich die Behandlung von Post-Myokardinfarkten und diabetischer Nephropathie.

17. Am 29. September 1995 erhob Generics eine zweite Klage gegen die Entscheidung der MCA, insoweit als ihr die Genehmigung des Inverkehrbringens für diejenigen Indika-

10 — Es handelt sich um die im Vereinigten Königreich tätige Tochtergesellschaft der Generics-Gruppe von pharmazeutischen Gesellschaften. Die Generics-Gruppe hat Tochtergesellschaften in der Mehrzahl der Mitgliedstaaten der Gemeinschaft und gehört zu 63,25 % der Firma Merck Generics BV, einer niederländischen Holdinggesellschaft. Generics entfaltet im Vereinigten Königreich eine Tätigkeit als Herstellerin und Vertriebsgesellschaft von Generika, d. h. von Substanzen, die unter ihrer chemischen Bezeichnung verkauft werden und nicht, wie Nicht-Generika, unter einer Handelsmarke.

tionen versagt wurde, die nicht während der zehn vorangegangenen Jahre in der Gemeinschaft zugelassen worden waren.

18. Am 23. Oktober 1995 erhielt Generics ein auf den 20. Oktober 1995 datiertes Schreiben [11] der MCA, in der diese ihre Auslegung von Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 darlegte.

19. In der Folgezeit unterrichtete die MCA die Firma Generics darüber, daß einige während der vorangegangenen zehn Jahre hinzugefügten Indikationen für Captopril eine neue Genehmigung nach Anhang II der Verordnung (EG) Nr. 541/95 [12] erforderlich machten und somit weiterhin geschützt blieben. Dies traf für die zusätzliche Indikation der „diabetischen Nephropathie" zu. Die MCA erklärte sich jedoch damit einverstanden, daß Generics sich in bezug auf die Indikation bei „Myokardinfarkt" (die ebenfalls während der letzten zehn Jahre hinzugefügt worden war), für die ein neuer Zulassungsantrag gemäß dem vorgenannten Anhang II nicht erforderlich sei, auf Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii berief.

Das Aciclovir-Verfahren

20. Die Firma Wellcome Foundation Limited (im folgenden: Wellcome) [13] ist Inhaberin der wichtigsten Zulassungen für das Inverkehrbringen des gegen Viren wirkenden Erzeugnisses Aciclovir, das auch unter der Handelsmarke „Zovirax" vertrieben wird. Diese Zulassungen wurden Wellcome zwischen 1981 und 1994 von der MCA erteilt.

21. Während dieses Zeitraums schuf und sammelte Wellcome neue Daten mit dem Ziel, die zugelassenen therapeutischen Indikationen auf neue Formen und Verabreichungsweisen des Erzeugnisses zu erweitern. Die von Wellcome für Forschung und Entwicklung aufgewendeten Mittel beliefen sich auf mehrere Millionen Pfund jährlich; sie

11 — Das Schreiben lautete wie folgt:
„Wie Ihnen bekannt ist, hat es erhebliche Diskussionen über die Auslegung des Artikels Absatz 4 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65/EWG im Zusammenhang mit der Ausschließlichkeit von Daten über die vom Urheber beschafften Ergebnisse der pharmakologischen und toxikologischen Untersuchungen sowie der klinischen Prüfungen gegeben.
Nach sorgfältiger Prüfung ist die MCA zu dem Ergebnis gelangt, daß der Anhang II der Verordnung (EG) Nr. 541/95 der Kommission über die Prüfung von Änderungen einer Zulassung einen transparenten Weg zur Ermittlung der Umstände bieten kann, unter denen Daten, auf die Änderungen bestehender Zulassungen gestützt werden, Ausschließlichkeit einzuräumen wäre.
Es ist entschieden worden, daß dann, wenn der Urheber (während der letzten zehn Jahre) eine neue Indikation der Art hinzugefügt hat, daß jetzt nach Anhang II der Verordnung (EG) Nr. 541/95 der Kommission ein neuer Antrag erforderlich wäre, und diese Änderung entweder Gegenstand einer neuen Zulassung gewesen ist oder in die ursprüngliche Zulassung ‚zurückübernommen' worden ist, ein zehnjähriger Schutz der neuen zur Begründung der Änderung eingereichten Daten eingeräumt werden würde. Daraus ergibt sich also, daß Zweitantragsteller sich unter Berufung auf Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii auf die Daten des Urhebers in bezug auf Änderungen berufen können, die nicht den Kriterien im Anhang II der Verordnung Nr. 541/95 entsprechen ..."

12 — Verordnung (EG) Nr. 541/95 der Kommission vom 10. März 1995 über die Prüfung von Änderungen einer Zulassung, die von einer zuständigen Behörde eines Mitgliedstaats erteilt wurde (ABl. L 55, S. 7).

13 — Wellcome ist ein bedeutendes, Forschung betreibendes britisches Pharmaunternehmen. Die Firma ist jetzt eine Tochtergesellschaft der Glaxo Wellcome plc, die 1995 gegründet wurde, als die Glaxo plc (früher Glaxo Holding plc) die Wellcome plc erwarb. Die Glaxo Wellcome plc ist das größte Pharmaunternehmen der Welt mit dem größten Weltmarktanteil bei verschreibungspflichtigen Arzneimitteln und einem der umfangreichsten — wenn nicht dem umfangreichsten — Forschungs- und Entwicklungsprogramm für Arzneimittel.

erhöhten sich von 4 Millionen in den Jahren 1982/83 auf 8 Millionen Pfund in den Jahren 1991/92. Während dieses Zeitraums erweiterte Wellcome die Indikationen und Dosierungen für Aciclovir in erheblichem Umfang [14].

14 — Die fortlaufende Erweiterung des Kreises der für Aciclovir genehmigten therapeutischen Indikationen und Dosierungen läßt sich in zwei Tabellen zusammenfassen, die jeweils die Aciclovir-Tabletten und die intravenösen Infusionen betreffen.

Datum der Zulassung oder Änderung im VK	Datum der ersten Zulassung oder Änderung in der EG	Land der ersten Zulassung oder Änderung in der EG	Erzeugnis	Indikation/Art der Änderung (+) im VK
Zulassungen für Aciclovir-Tabletten				
27.1.1983	27.1.1983	VK	Zovirax Tabletten 200 mg	Behandlung von Haut- und Schleimhautinfektionen mit dem Herpes-simplex-Virus einschließlich erstmaliger und wiederkehrender Herpes genitalis.
19.3.1984	19.3.1984	VK	Zovirax Tabletten 200 mg	+ Prophylaxe von Herpes simplex bei Patienten mit Immunschwäche.
8.10.1986	26.6.1996	Irland	Zovirax Tabletten 200 mg	+ Behandlung von Herpeszoster (Gürtelrose)-Infektionen + Unterdrückung (Verhütung von Rückfällen) wiederkehrender Herpes-simplex-Infektionen bei immunkompetenten Patienten
12.11.1986	26.9.1986	Irland	Zovirax Tabletten 200 mg	1. Behandlung von Haut- und Schleimhautinfektionen mit Herpes-simplex-Virus einschließlich erstmaliger und wiederkehrender Herpes genitalis. 2. Unterdrücken (Verhütung von Rückfällen) wiederkehrender Herpes-simplex-Infektionen bei immunkompetenten Patienten. 3. Prophylaxe von Herpes-simplex bei Patienten mit Immunschwäche. 4. Behandlung von Herpes zoster (Gürtelrose)-Infektionen
13.9.1988	11.7.1988	Niederlande	Zovirax Tabletten 800 mg	Behandlung von Herpes zoster (Gürtelrose)-Infektionen.
19.7.1993	6.11.1991	Spanien	Zovirax Tabletten 200 mg Zovirax Tabletten 400 mg	+ Behandlung von Varicella-(Windpocken-) Infektionen
26.7.1994	6.11.1991	Spanien	Zovirax Tabletten 800 mg	+ Behandlung von Varicella-(Windpocken-) Infektionen
Zulassungen für intravenöse Aciclovir-Infusionen				
6.4.1982	6.4.1982	VK	Zovirax I. V. 250 mg	Behandlung von durch den Herpes-simplex-Virus verursachten Infektionen bei Patenten mit Immunschwäche auf intravenösem Weg
9.11.1983	9.11.1983	VK	Zovirax I. V. 250 mg	+ Prophylaxe von Herpes-simplex-Infektionen bei Patienten mit schwerer Immunschwäche. + Behandlung von schwerem erstmaligem Herpes Genitalis, wiederkehrenden Varicella-zoster-(Gürtelrose-)Infektionen bei Patienten mit normalen Immunreaktionen; erstmalige und wiederkehrende Varicella zoster bei Patienten mit Immunschwäche
9.4.1986	9.4.1986	VK	Zovirax I. V. 250 mg	+ Behandlung von Herpesenzephalitis
24.11.1989	24.11.1989	VK	Zovirax I. V. 250 mg Zovirax I. V. 500 mg	+ 500 mg-Aufmachung
4.8.1992	16.10.1987	Frankreich	Zovirax I. V. 250 mg	+ Behandlung von Herpessimplex-Infektionen bei Neugeborenen und Kleinkindern bis zum Alter von drei Monaten

22. Die Zahl der für eine neue Indikation, einen neuen Verabreichungsweg oder eine neue Verabreichungsform erforderlichen Untersuchungen und Prüfungen steht nicht notwendigerweise im Verhältnis zum erkennbaren Umfang der Änderung. Um z. B. die Indikationen der 200-mg- und 400-mg-Aciclovir-Tabletten (und in der Folge auch der 800-mg-Tablette) auf die Behandlung von Varicella-(Windpocken-)Infektionen erstrecken zu können, wurden Daten zusammengestellt, welche die Ergebnisse von fünf klinischen Prüfungen einschlossen, die an 1 241 Patienten mit einem unmittelbaren Aufwand von 240 000 UKL vorgenommen worden waren. Der Gesamtbetrag der Ausgaben für Forschung und Entwicklung, die getätigt worden waren, um eine Zulassung für diese neue Indikation zu erhalten, wurde von Wellcome auf mehr als 6 Millionen UKL geschätzt.

23. Wellcome erhielt Kenntnis davon, daß die MCA der Gesellschaft A/S Gea Farmaceutisk Fabrik (im folgenden: Gea) für verschiedene Indikationen und Verabreichungsformen von Aciclovir in Form von Tabletten und intravenöser Infusion fünf Vertriebsgenehmigungen erteilt hatte. Diese Genehmigungen waren in *The London Gazette* vom 31. Mai 1996 veröffentlicht worden und trugen das Datum des 29. Februar 1996. Sie waren für Tabletten mit einem Gewicht von 200 mg, 400 mg und 800 mg sowie für intravenöse Infusionen im Umfang von 250 mg und 500 mg erteilt worden, wobei jede von ihnen die wichtigsten therapeutischen Indikationen umfaßte, für die Wellcome bis zu diesem Zeitpunkt im Vereinigten Königreich Zulassungen erhalten hatte.

24. Am 26. Juli 1996 erhob Wellcome Klage gegen die Entscheidung von MCA, kraft Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 der Richtlinie 65/65 Zweitantragstellern Vertriebsgenehmigungen zu erteilen, ohne daß Wellcome zuvor ihre Zustimmung hinsichtlich der therapeutischen Indikationen, Verabreichungsformen und Dosierungen von Aciclovir in Form von Tabletten und intravenösen Infusionen erteilt hätte, die innerhalb der Gemeinschaft Gegenstand früherer, weniger als zehn Jahre vor diesem Zeitpunkt erteilter und auf von Wellcome vorgelegten Daten beruhender Genehmigungen gewesen waren.

Das Ranitidine-Verfahren

25. Die MCA erteilte zwischen 1981 und 1995 den Firmen Glaxo Operations UK Limited, Glaxo Wellcome UK Limited (zuvor Glaxo Pharmaceuticals UK Limited), Glaxo Research and Development Limited (zuvor Glaxo Group Research Limited) und Glaxo Group Limited (im folgenden: Glaxo), sämtlich Tochtergesellschaften der Firma Glaxo Wellcome plc, verschiedene Vertriebsgenehmigungen für das gegen Geschwüre wirkende (Antiulcus-)Arzneimittel Ranitidine, das auch unter der Handelsmarke „Zantac" verkauft wird.

26. Während dieses Zeitraums sammelte Glaxo neue Daten zum Zweck der Erweite-

rung der empfohlenen ursprünglichen klinischen Indikationen und Dosierungen. [15] Die Ausgaben von Glaxo für Forschung und Entwicklung auf dem Gebiet von Ranitidine beliefen sich auf mehrere Millionen UKL jährlich. Um z. B. die Indikationen für Ranitidine-Tabletten zum Zweck der Behandlung von Zwölffingerdarmgeschwüren zu erweitern, wurden die Ergebnisse von an mehr als 2 200 Patienten mit einem geschätzten direkten Aufwand von 1 326 000 UKL vorgenommenen Untersuchungen gesammelt.

27. Am 31. Juli 1992 beantragte Generics unter Berufung auf Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Ranitidine-Tabletten im Gewicht von 150 mg und 300 mg. Die MCA entgegnete, sie könne sich zu dem Antrag nicht äußern, ohne zuvor die in Anspruch genommene Vorschrift geprüft und über deren korrekte Auslegung entschieden zu haben.

28. Generics erhob eine Klage (die gleiche wie im Captopril-Fall), die zu einem Vergleich mit der MCA führte, der dem im Captopril-Fall erzielten Vergleich entsprach.

Mit Schreiben vom 7. April 1995 zählte die Beklagte die Indikationen für Ranatidine, für die der Firma Generics Vertriebsgenehmigungen erteilt werden sollten, wie folgt auf:

„Die Behandlung von Zwölffingerdarmgeschwüren, gutartigen Magengeschwüren,

15 — Die einschlägigen Zulassungen, die der Firma Glaxo zuvor für das Inverkehrbringen von Ranitidine im Vereinigten Königreich erteilt worden waren, sind folgende:

Datum der Zulassung oder Änderung für Zantac-Tabletten im VK	Datum der ersten Zulassung oder Änderung in der EG	Land der ersten Zulassung oder Änderung in der EG	Allgemeine Art der Zulassung oder Änderung im VK
10.6.1987	10.6.1987	VK	Behandlung von chronischer vorübergehender Dyspepsie
30.10.1987	30.10.1987	VK	300 mg od bei der Behandlung von Refluxösophagitis
23.5.1989	23.5.1989	VK	Behandlung von Zwölffingerdarmgeschwüren und gutartigen Magengeschwüren in Verbindung mit einer NSAR-(nichtsteroidalen Antirheumatika)Behandlung
12.2.1990	28.7.1989	Italien	300 mg bd für Zwölffingerdarmgeschwüre
12.2.1990	12.2.1990	VK	300 mg qds zur Behandlung schwerer Ösophagitis
19.7.1991	8.5.1991	Dänemark	Prophylaxe von Zwölffingerdarmgeschwüren in Verbindung mit einer NSAR-Therapie
5.3.1992	5.3.1992	VK	150 mg qds für gemäßigte/schwere Ösophagitis
5.3.1992	5.3.1992	VK	Erhöhung der pädiatrischen Dosis für Magengeschwüre
8.9.1993	12.11.1992	Italien	Langfristige Behandlung von geheilter Ösophagitis
25.10.1994	25.10.1994	VK	Behandlung von Zwölffingerdarmgeschwüren in Verbindung mit Heliobacter pylori
6.11.1995	10.2.1994	Spanien	Linderung der Symptome bei der gastroösotrophagealen Reflux-Krankheit

postoperativen Geschwüren, Refluxoösophagitis, des Zollinger-Ellison-Syndroms und der folgenden Zustände, in denen eine Reduzierung der Magensekretion und der Magensäureproduktion wünschenswert ist: die Prophylaxe einer gastrointestinalen Hämorrhagie durch Streßulzeration bei schwerkranken Patienten, die Prophylaxe einer wiederkehrenden Hämorrhagie bei Patienten mit blutenden Magengeschwüren und vor einer Vollnarkose bei Patienten, bei denen die Gefahr der Aspiration von Magensäure angenommen wird (Mendelson-Syndrom), besonders bei gynäkologischen Patientinnen in den Wehen."

Diese Indikationen entsprachen den Indikationen im Datenblatt für Ranitidine im Vereinigten Königreich für die Jahre 1984/85 bis 1988/89.

29. Am 29. September 1995 erhob Generics eine zweite Klage (die gleiche wie für Captopril) gegen die Entscheidung der MCA insoweit, als ihr die Genehmigung des Inverkehrbringens für diejenigen Indikationen versagt wurde, die nicht während der zehn vorangegangenen Jahre in der Gemeinschaft zugelassen worden waren.

Die MCA bestätigte der Firma Generics, daß die in ihrem Schreiben vom 20. Oktober 1995 dargelegte Auffassung bedeutete, daß sämtliche Ranitidine-Indikationen von Generics gemäß Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii bearbeitet werden könnten. Daraufhin änderte Generics ihre Klage, indem sie aus ihr alle Bezugnahmen auf Ranitidine entfernte.

30. Am 16. August 1996 erhob Glaxo Klage gegen die Entscheidung, mit der die MCA aufgrund von Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 der Richtlinie 65/65 Zweitantragstellern ohne ihre, der Firma Glaxo, Zustimmung die Genehmigung erteilt hatte, Ranitidine-Tabletten, die in der Gemeinschaft aufgrund von weniger als zehn Jahre zuvor erteilten und auf von Glaxo vorgelegten Daten beruhenden Genehmigungen zugelassen worden waren, mit den empfohlenen Indikationen und Dosierungen in den Verkehr zu bringen.

31. Um in den drei bei ihm anhängigen, jeweils Captopril, Aciclovir und Ranitidine betreffenden Verfahren eine Entscheidung treffen zu können, hat der High Court es für erforderlich erachtet, dem Gerichtshof folgende fünf Fragen zur Vorabentscheidung vorzulegen:

1. a) Was ist mit „im wesentlichen ... gleicht" in Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65/EWG (in ihrer geänderten Fassung) gemeint, wenn man insbesondere in diesem Zusammenhang nachzuweisen versucht, daß ein Arz-

neimittel (Erzeugnis B) im wesentlichen einem Arzneimittel gleicht, das in der Gemeinschaft seit sechs bzw. zehn Jahren nach den geltenden Gemeinschaftsvorschriften zugelassen ist (Erzeugnis A)? Nach welchen physikalischen oder sonstigen Merkmalen oder Eigenschaften der betreffenden Arzneimittel ist dies dann zu bestimmen?

b) Hat die zuständige Behörde eines Mitgliedstaats bei der Bestimmung der Kriterien, anhand deren die Frage, ob das Erzeugnis B dem Erzeugnis A im wesentlichen gleicht, zu beurteilen ist, einen Ermessensspielraum und wenn ja, in welchem Umfang?

2. Kann das Erzeugnis B gemäß Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 (in ihrer geänderten Fassung) zugelassen werden:

a) für alle Indikationen, für die das Erzeugnis A gegenwärtig in dem betreffenden Mitgliedstaat zu dem Zeitpunkt zugelassen ist, in dem der Antrag für das Erzeugnis B gestellt worden ist, oder

b) nur für die Indikationen, für die das Erzeugnis A in der Europäischen Union nach den geltenden Gemeinschaftsvorschriften seit sechs bzw. zehn Jahren zugelassen ist, oder

c) nur

1. für die Indikationen, für die das Erzeugnis A in der Europäischen Union nach den geltenden Gemeinschaftsvorschriften seit sechs bzw. zehn Jahren zugelassen ist, und

2. für die Indikationen, für die das Erzeugnis A seit einem kürzeren Zeitraum zugelassen ist und die keinen Antrag auf Erteilung einer neuen Zulassung nach den Vorschriften des Anhangs II der Verordnung (EWG) Nr. 541/95 erforderten, oder die (je nach den Umständen) einen solchen Antrag nicht erfordert hätten, wenn diese Verordnung zu der Zeit gegolten hätte, als die betreffende Indikation durch Änderung einer bestehenden Zulassung hinzugefügt wurde, oder

d) für irgendeine andere Kategorie von Indikationen und, wenn ja, für welche?

3. Kann das Erzeugnis B gemäß Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 (in ihrer geänderten Fassung) zugelassen werden für

a) alle Dosierungsformen und/oder Dosen und/oder Dosierungspläne, für die das Erzeugnis A gegenwärtig in

dem betreffenden Mitgliedstaat zu dem Zeitpunkt zugelassen ist, in dem der Antrag für das Produkt B gestellt wird, oder

b) nur für die Dosierungsformen und/oder Dosen und/oder Dosierungspläne, für die das Erzeugnis A in der Europäischen Union nach den geltenden Gemeinschaftsvorschriften seit sechs bzw. zehn Jahren zugelassen ist, oder

c) nur

1. für die Dosierungsformen und/oder Dosen und/oder Dosierungspläne, für die das Erzeugnis A in der Europäischen Union nach den geltenden Gemeinschaftsvorschriften seit sechs bzw. zehn Jahren zugelassen ist, und

2. für die Dosierungsformen und/oder Dosen und/oder Dosierungspläne, für die das Erzeugnis A seit einem kürzeren Zeitraum zugelassen ist und die keinen Antrag auf Erteilung einer neuen Zulassung nach den Vorschriften des Anhangs II der Gemeinschaftsverordnung Nr. 541/95 erforderten oder (je nach den Umständen) einen solchen Antrag nicht erfordert hätten, wenn diese Verordnung zu der Zeit gegolten hätte, als diese Dosierungsform und/oder diese Dosis und/oder dieser Dosierungsplan durch Änderung einer bestehenden Zulassung hinzugefügt wurde, oder

d) für irgendeine andere Kategorie von Dosierungsformen und/oder Dosen und/oder Dosierungsplänen und, wenn ja, für welche?

4. Macht es einen Unterschied für die Beantwortung der Frage 2 und/oder der Frage 3, ob die ursprünglichen oder die abgekürzten Anträge auf Zulassung vor dem 16. März 1995, dem Tag, an dem die Verordnung Nr. 541/95 der Kommission in Kraft trat, gestellt wurden?

5. Ist Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii im Lichte der Antworten auf die vorstehenden Fragen 1 bis 4 unwirksam, weil er gegen die Grundsätze des Innovationsschutzes und/oder der Nichtdiskriminierung und/oder der Verhältnismäßigkeit und/oder des Eigentumsschutzes verstößt?

Zur ersten Frage

32. Mit seiner ersten Vorlagefrage ersucht der High Court den Gerichtshof, die maßgebenden Kriterien für die Entscheidung darüber anzugeben, wann zwei Arzneimittel sich im Sinne von Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 im wesentlichen gleichen, und zu klären, ob die für die Erteilung von Vertriebsgenehmigungen zuständigen nationalen Behörden bei dieser Beurteilung über einen Ermessensspielraum verfügen.

33. Nach der Auffassung von Glaxo und Wellcome ist ein Arzneimittel einem anderen, in der Gemeinschaft seit zehn Jahren zugelassenen, nur dann im wesentlichen gleich, wenn sämtliche Merkmale beider Arzneimittel einschließlich ihrer therapeutischen Indikationen und ihrer Dosierung identisch sind oder einander derart ähneln, daß die Ergebnisse früherer pharmazeutischer und toxikologischer Tests sowie klinischer Versuche unterschiedslos auf beide Arzneimittel angewendet werden können. Squibb meint, eine wesentliche Gleichheit bestehe dann, wenn zwei Arzneimittel bestimmte Merkmale wie die in Artikel 4a der Richtlinie 65/65 aufgezählten aufwiesen, die es der zuständigen nationalen Behörde gestatteten, das Inverkehrbringen des Generikums aufgrund einer Extrapolation der zum Zweck der Zulassung des ursprünglichen Arzneimittels vorgelegten Daten zuzulassen.

34. Generics, die Kommission sowie die französische, dänische und britische Regierung vertreten die Ansicht, zwei Arzneimittel seien im wesentlichen gleich, wenn sie qualitativ und quantitativ aus denselben Wirkstoffen zusammengesetzt seien, identische pharmazeutische Formen aufwiesen und gegebenenfalls mittels geeigneter Untersuchungen der Bioverfügbarkeit ihre Bioäquivalenz nachgewiesen sei.

35. Diese letzte Auslegung des Begriffs „im wesentlichen gleich" ist diejenige, die mir aus den nachstehend dargelegten Gründen angemessen erscheint.

36. Die Richtlinie 65/65 definiert den Begriff der im wesentlichen gleichen Arzneimittel nicht. Von Nutzen für die Auslegung dieses Begriffs ist jedoch das Protokoll der Ratssitzung von Dezember 1986, in der die Richtlinie 87/21 beschlossen wurde; es enthält eine Definition des Begriffs „im wesentlichen gleich", wonach

„sie [d. h. eine Arzneispezialität] die gleiche qualitative und quantitative Zusammensetzung an Wirkstoffen hat, die Darreichungsform die gleiche ist und entsprechende Untersuchungen über die Bioverfügbarkeit durchgeführt worden sind, ..."

37. Meines Erachtens enthält das vorgenannte Ratsprotokoll eine angemessene Aufzählung derjenigen Kriterien, die für die Feststellung einer wesentlichen Gleichheit zweier Arzneimittel herangezogen werden können. Dies sind folgende:

— Die qualitative und quantitative Zusammensetzung hinsichtlich der Wirkstoffe; die vorerwähnte Zusammensetzung ist im Anhang der Richtlinie 75/318 in der Fassung der Richtlinie 91/507/EWG [16] klar beschrieben. Ob zwei Arzneimittel im wesentlichen gleich sind, hängt einzig und allein von ihren Wirkstoffen ab; auf die Bestandteile des Vehikels oder der äußeren Verkleidung kommt es nicht an.

— Die pharmazeutische Form, die in der vom Europarat unter den Auspizien der Pharmacopea Europea erarbeiteten Liste der Standardbegriffe wie folgt definiert wird: „The *pharmaceutical form* ist the combination of the form in which a pharmaceutical product is presented by manufacturer (*form of presentation*) and the form in which it is administered including the physical form (*form of administration*)" [17]. Ein Arzneimittel ist einem anderen im wesentlichen gleich, wenn beide sich in der Darreichungsform (Kapsel, Mundtropfen, Spritzen usw.) und in der Art und Weise der Einnahme (durch den Mund, rektal, durch die Nase, über die Haut usw.) gleichen.

— Die gegebenenfalls mittels geeigneter Untersuchung der Bioverfügbarkeit nachgewiesene Bioäquivalenz zweier Arzneimittel [18]. Nach Abschnitt E des vierten Teils des Anhangs der Richtlinie 75/318 in der Fassung der Richtlinie 91/507 ist die Bioverfügbarkeit dann festzustellen, wenn dies erforderlich ist, um die Bioäquivalenz der in Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Ziffer i, ii und iii der Richtlinie 65/65 genannten Arzneimittel nachzuweisen. Der Nachweis der Bioäquivalenz ist im allgemeinen der beste Weg, um die therapeutische Äquivalenz zweier Arzneimittel festzustellen, die die gleichen Wirkstoffe und die gleiche pharmazeutische Form aufweisen, da Vehikel und Herstellungsmethode Einfluß auf ihre therapeutische Wirkung haben können.

38. Diese drei Kriterien sind heranzuziehen, wenn festgestellt werden soll, ob ein Arzneimittel einem anderen in der Gemeinschaft zugelassenen im wesentlichen gleicht und ob

16 — Richtlinie 91/507/EWG der Kommission vom 19. Juli 1991 zur Änderung des Anhangs der Richtlinie 75/318/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneimitteln (ABl. L 270, S. 32).

17 — *Standard Terms, PharmaEuropa*, Sonderausgabe, Oktober 1996.

18 — Die in Band II der „Hinweise betreffend für den menschlichen Gebrauch bestimmte Arzneimittel in den Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaft" (Fassung von 1996, S. 505 und 506) enthaltenen erläuternden Mitteilungen an Personen, die eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von für den menschlichen Gebrauch bestimmten Arzneimitteln in den Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaft beantragen, definieren die Begriffe der Bioverfügbarkeit und der Bioäquivalenz. Unter Bioverfügbarkeit versteht man „la rapidité et le degré d'absorption d'un principe actif ou d'une fraction thérapeutique à partir d'une forme pharmaceutique et de mobilisation sur le site d'action. Dans la plupart des cas, les substances sont destinées à produire un effet thérapeutique général et il est alors possible de donner une définition plus concrète, compte tenue du fait qu'il y a des échanges entre la substance présente dans la circulation générale et la substance sur le site d'action: par biodisponibilité, on entend la rapidité et le degré de diffusion dans la circulation générale d'une substance ou de sa fraction thérapeutique à partir d'une forme pharmaceutique." Was die Bioäquivalenz betrifft, so heißt es in dem genannten Dokument: „deux médicaments sont bio-équivalents s'il s'agit de produits pharmaceutiques équivalents ou de substitution et si leur (rapidité et degré de) biodisponibilité après administration, dans la même dose molaire, sont similaires à un point tel que leurs effets sont essentiellement les mêmes, tant en ce qui concerne l'efficacité que l'innocuité."

das Inverkehrbringen jenes Arzneimittels im Wege des vereinfachten Verfahrens genehmigt werden kann. Die Übereinstimmung der Indikationen, der Verabreichungsformen und der Dosierung zweier Arzneimittel ist für die Entscheidung darüber, ob sie im wesentlichen gleich sind, nicht ausschlaggebend, da sie die Identität der Arzneimittel bewirken und den Rückgriff auf das vereinfachte Verfahren zum Zweck der Erlangung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen von Generika verhindern würde, wenn Indikationen, Verabreichungsformen und Dosierung des neuen Arzneimittels, sei es auch nur in geringem Maße, Änderungen unterworfen würden.

39. Ein Rückgriff auf Indikationen und Dosierung als Kriterien zur Bestimmung der wesentlichen Gleichheit zweier Arzneimittel findet weder in Artikel 1 noch in Artikel 4a der Richtlinie 65/65 eine Stütze.

Artikel 1 Absatz 2 definiert den Begriff „Arzneimittel" wie folgt:

„Alle Stoffe oder Stoffzusammensetzungen, die als Mittel zur Heilung oder zur Verhütung menschlicher oder tierischer Krankheiten bezeichnet werden;

alle Stoffe oder Stoffzusammensetzungen, die dazu bestimmt sind, im oder am menschlichen oder tierischen Körper zur Erstellung einer ärztlichen Diagnose oder zur Wiederherstellung, Besserung oder Beeinflussung der menschlichen oder tierischen Körperfunktionen angewandt zu werden."

Wie der Gerichtshof in seiner Rechtsprechung hervorgehoben hat, soll das im ersten Unterabsatz dieser Bestimmung verwendete Kriterium der „Bezeichnung" nicht nur die Arzneimittel erfassen, die tatsächlich therapeutische oder medizinische Wirkung haben, sondern auch die Erzeugnisse, die nicht ausreichend wirksam sind oder nicht die Wirkung haben, die der Verbraucher nach ihrer Bezeichnung von ihnen erwarten darf. [19] Wie hieraus folgt, kann man nicht annehmen, daß die Wendung „bezeichnet werden" sich auf Indikationen als konstituierenden Bestandteil des Arzneimittelbegriffs erstreckt.

Artikel 4a der Richtlinie, der durch die Richtlinie 83/570/EWG [20] eingefügt wurde, gibt eine Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel, die u. a. therapeutische Indikationen, Darreichungsformen und die Dosierung umfaßt. Die Einbeziehung dieser Daten in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels bedeutet nicht, daß diese Faktoren bei der Prüfung, ob zwei Arzneimittel im wesentlichen gleich sind, berücksichtigt werden müssen, da die Zusammenfassung dazu dient, den zuständi-

19 — Siehe die Urteile vom 16. April 1991 in der Rechtssache C-112/89 (Upjohn, Slg. 1991, I-1703, Randnr. 16) und vom 30. November 1983 in der Rechtssache 227/82 (Van Bennekom, Slg. 1983, 3883, Randnr. 17).

20 — Richtlinie 83/570/EWG des Rates vom 26. Oktober 1983 zur Änderung der Richtlinien 65/65/EWG, 75/318/EWG und 75/319/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten (ABl. L 332, S. 1).

gen Behörden der Mitgliedstaaten nützliche Informationen über das bereits definierte Arzneimittel zu liefern. In keinem Fall ist diese Zusammenfassung Bestandteil der Definition des Arzneimittels.

40. Aufgrund all dieser Überlegungen bin ich der Ansicht, daß zwei Arzneimittel im wesentlichen gleich sind, wenn sie qualitativ und quantitativ aus denselben Wirkstoffen zusammengesetzt sind, identische pharmazeutische Formen aufweisen und gegebenenfalls ihre Bioäquivalenz mittels geeigneter Untersuchungen der Bioverfügbarkeit nachgewiesen wurde.

Der Rückgriff auf diese drei objektiven Kriterien zum Zweck der Feststellung, ob zwei Arzneimittel im Sinne von Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 im wesentlichen gleich sind, gestattet es, in der gesamten Gemeinschaft das vereinfachte Verfahren zur Erlangung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Generika einheitlich anzuwenden.

Diese Kriterien schränken im übrigen den Ermessensspielraum der zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten ein, wenn es im Hinblick auf die Zulassung des Generikums darum geht, auf der Grundlage der seinerzeit zwecks Erwirkung der Genehmigung für das Inverkehrbringen des ursprünglichen Arzneimittels eingereichten Unterlagen festzustellen, ob zwei Arzneimittel im wesentlichen gleich sind. In diesem Sinne ist der Rechtsprechung des Gerichtshofes [21] eindeutig zu entnehmen, daß die nationalen Behörden bei der Anwendung der Ausnahmevorschrift des Artikels 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a der Richtlinie 65/65, die es gestattet, Zulassungen im Wege des vereinfachten Verfahrens zu erwirken, über keinen Ermessensspielraum verfügen.

Würde man den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten für die Feststellung, ob zwei Arzneimittel im wesentlichen gleich sind, einen Ermessensspielraum zubilligen, so würde dies auch die Anwendung des durch die Richtlinie 93/39 eingeführten Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung der von den Mitgliedstaaten erteilten Genehmigungen für das Inverkehrbringen erschweren.

Zur zweiten, dritten und vierten Frage

41. Mit seiner zweiten, dritten und vierten Vorlagefrage ersucht der High Court den Gerichtshof um die Feststellung, in welchem Umfang das Inverkehrbringen eines Generikums genehmigt werden kann, das einem ursprünglichen, seit mindestens zehn Jahren in der Gemeinschaft oder in einem Mitglied-

21 — Siehe Randnr. 24 des Urteils in der Rechtssache Scotia Pharmaceuticals (a. a. O.) sowie das Urteil vom 12. November 1996 in der Rechtssache C-201/94 (Smith & Nephew und Primecrown, Slg. 1996, I-5819, Randnr. 30).

staat zugelassenen Arzneimittel im wesentlichen gleicht.

In den Fragen des High Court spiegeln sich zum Teil die Auffassungen wider, die von den Neuheiten herstellenden Pharmafirmen, den Produzenten von Generika und der MCA, vertreten werden.

Nach Ansicht der Unternehmen, die auf die Herstellung neuartiger Arzneimittel spezialisiert sind, darf sich die Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Generikums, das einem ursprünglich in der Gemeinschaft oder in einem Mitgliedstaat zugelassenen Arzneimittel im wesentlichen gleicht, nur auf therapeutische Indikationen, Verabreichungsformen und Dosierungen erstrecken, die mindestens zehn Jahre zuvor zugelassen wurden. Die Schutzfrist von zehn Jahren müsse auch für alle neuen Indikationen des ursprünglichen Arzneimittels gelten, die nach Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen dieses Mittels eingeführt worden seien und für die diese Frist noch nicht abgelaufen sei.

Die Hersteller von Generika meinen, die Genehmigung für das Inverkehrbringen solcher Arzneimittel erstrecke sich auf alle Indikationen, Verabreichungsformen und Dosierungen, die für das im wesentlichen gleiche ursprüngliche Arzneimittel bis zum Zeitpunkt der Beantragung der Zulassung des Generikums genehmigt worden seien. Die Zehnjahresfrist sei nicht dazu bestimmt, sämtliche für das ursprüngliche Arzneimittel genehmigten späteren Änderungen zu schützen.

Die MCA nimmt eine vermittelnde Haltung ein; ihrer Ansicht nach erstreckt sich die Zulassung des Generikums auf alle für das ursprüngliche, im wesentlichen gleiche Arzneimittel genehmigten therapeutischen Indikationen, und zwar sowohl auf die ursprünglichen als auch auf die später eingeführten, bei denen die Zehnjahresfrist noch nicht erschöpft ist, es sei denn, die späteren Änderungen stellten eine Innovation von großer therapeutischer Bedeutung dar. Eine Innovation weise eine solche Bedeutung auf, wenn für ihr Inverkehrbringen aufgrund von Anhang II der Verordnung Nr. 541/95 eine neue Genehmigung beantragt werden muß.

42. Die durch die Richtlinie 87/21 geänderte Richtlinie 65/65 enthält keine unmittelbare und eindeutige Antwort auf die Fragen des High Court, was zu den erwähnten unterschiedlichen Auslegungen geführt hat. Die Auslegung von Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65, für die man sich entscheidet, wird jedoch äußerst bedeutende wirtschaftliche Folgen für die Vermarktung von Arzneimitteln in der Gemeinschaft und die Entwicklung der Pharmaindustrie insgesamt haben.

43. Beide Aspekte erfordern meines Erachtens eine eingehende Untersuchung der verschiedenen mit der Richtlinie 65/65 in der Fassung der Richtlinie 87/21 verfolgten Ziele [22], eine Untersuchung, die es gestattet, zu einer Auslegung der Nummer 8 von Artikel 4 Absatz 2 zu gelangen, die den bestmöglichen Ausgleich zwischen diesen Zielen gewährleistet.

Die mit Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 der Richtlinie 65/65 verfolgten Ziele

44. Ziffer iii des Buchstabens a dieser Bestimmung, die durch die Richtlinie 87/21 in die Richtlinie 65/65 eingefügt wurde, hat für die Erlangung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen von Generika im Wege des vereinfachten Verfahrens eine dritte Möglichkeit geschaffen, die den Betroffenen die Kosten der mit der Vorlage der Ergebnisse der pharmakologischen, toxikologischen und klinischen Versuche verbundenen Forschungsarbeiten erspart, weil diese Versuche schon früher zwecks Erwirkung der Vermarktungsgenehmigung für ein im wesentlichen gleiches ursprüngliches Arzneimittel vorgenommen worden waren. Diese Möglichkeit hat sich zu dem am häufigsten eingeschlagenen Weg zur Erlangung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Generika entwickelt, da die beiden anderen Alternativen (Einwilligung des Unternehmens, dem die Genehmigung für das Inverkehrbringen des ursprünglichen Arzneimittels erteilt worden war; Bezugnahme auf das wissenschaftliche Schrifttum) mit größeren Schwierigkeiten verbunden sind.

45. Bei der Anwendung von Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 müssen grundsätzlich folgende wesentlichen Interessen berücksichtigt werden:

a) Schutz der Volksgesundheit

46. Der mit der Richtlinie 65/65 und allen später zu ihrer Änderung und Fortentwicklung erlassenen Vorschriften im wesentlichen verfolgte Zweck ist der Schutz der Volksgesundheit. [23] Dieses Ziel wird vor allem durch den Kontrollmechanismus für die Genehmigungen erreicht, die die nationalen Behörden vor dem Inverkehrbringen jedes Arzneimittels erteilen müssen. So heißt es in der ersten Begründungserwägung der Richtlinie 87/21:

„In Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 der Richtlinie 65/65/EWG ..., zuletzt geändert durch die Richtlinie 83/570/EWG ..., ist vorgesehen, daß je nach den objektiven Umständen des betreffenden Medikaments verschiedene Nachweise der Unschädlichkeit und Wirk-

22 — Siehe die Nummern 9 ff. der Schlußanträge von Generalanwalt Léger in der Rechtssache Scotia Pharmaceuticals (a. a. O.), auf die das vorerwähnte Urteil erging.

23 — Siehe die erste Begründungserwägung der Richtlinie 65/65.

samkeit einer Arzneispezialität im Rahmen des Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereicht werden können."

47. Die Rechtsprechung des Gerichtshofes [24] hat betont, das in Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 vorgesehene vereinfachte Genehmigungsverfahren lasse das Ziel des Schutzes der Volksgesundheit unberührt, da es sich darauf beschränke, die für einen Genehmigungsantrag erforderliche Vorbereitungszeit zu verkürzen, ohne in irgendeiner Weise die Anforderungen abzuschwächen, denen die Arzneimittel in bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit genügen müßten.

48. Das Ziel des Schutzes der Volksgesundheit liegt auch dem letzten Absatz von Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 zugrunde, wonach der Hersteller des Generikums verpflichtet ist, die Ergebnisse der pharmakologischen, toxikologischen und klinischen Versuche vorzulegen, wenn er eine Genehmigung des Inverkehrbringens für Indikationen, Verabreichungsformen und Dosierungen beantragt, die sich von denjenigen unterscheiden, welche für das im wesentlichen gleiche ursprüngliche, seit mehr als sechs oder zehn Jahren in der Gemeinschaft in den Verkehr gebrachte Arzneimittel genehmigt worden waren.

24 — Randnr. 17 des Urteils in der Rechtssache Scotia Pharmaceuticals (a. a. O.).

49. Abschließend weise ich darauf hin, daß der Schutz der Volksgesundheit mit einer weiten Auslegung der Vertriebsgenehmigung für Generika vereinbar ist, die alle bis zum Zeitpunkt dieser Genehmigung für das ursprüngliche Arzneimittel zugelassenen Indikationen, Verabreichungsformen und Dosierungen einbezieht.

b) Schutz der Forschung und der Innovationen im pharmazeutischen Bereich

50. Die Bedeutung des Experiments als eines entscheidenden Faktors für die Hervorbringung medizinischer Neuerungen ist von vielen Forschern des Renaissancezeitalters ins Licht gerückt worden [25]; sie haben die Rolle betont, die der Zeitablauf bei der Entdekkung nicht nur neuer Heilmittel, sondern auch weiterer therapeutischer Eigenschaften bereits bestehender Heilmittel gespielt hat. Der Fortschrittsgedanke liegt den mit der Gesundheit in Zusammenhang stehenden wissenschaftlichen Errungenschaften untrennbar zugrunde.

25 — Siehe N. Monardes, *La Historia medicinal de las cosas que se traen de nuestras Indias Occidentales (1565/1574)*, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 1989. In der Einleitung zu seinem Buch betont der Autor „die vielen Dinge, die es in verschiedenen Teilen der Welt gibt und die bis zu unserer Zeit unbekannt geblieben sind, die die Alten nicht kannten und die die Zeit, die Entdeckerin aller Dinge, uns aufgezeigt hat" (S. 92 bis 93). In dem Kapitel, das dem gegen Magenleiden und zur Stärkung des Zahnfleischs verwendeten „Drachenblut" gewidmet ist, spricht er von den „tausend Torheiten", die „die Alten, Griechen wie Römer und Araber" verkündet hätten und die durch das, was „die Zeit, die Entdeckerin aller Dinge, uns erschlossen und gelehrt hat", überwunden worden seien (S. 218 bis 219).

Die Pharmaunternehmen, die Neuheiten herstellen, investieren in großem Umfang in Forschung und Entwicklung, um neue Arzneimittel hervorzubringen. Solche Innovationen sind unerläßlich, um die Existenz einer gesunden Pharmaindustrie in der Gemeinschaft sicherzustellen. Aus diesem Grunde stellte die zweite Begründungserwägung der Richtlinie 65/65 fest, die innergemeinschaftliche Angleichung dürfe die Entwicklung der pharmazeutischen Industrie nicht hemmen. Im gleichen Sinne heißt es in der zweiten Begründungserwägung der Richtlinie 87/21, es sei notwendig, die Fälle noch genauer zu bestimmen, in denen das vereinfachte Verfahren angewandt werden könne, „wobei darauf zu achten ist, daß die Innovationsfirmen nicht benachteiligt werden".

51. In den Vorarbeiten der Kommission [26] für den Erlaß der Richtlinie 87/21 wird klar zum Ausdruck gebracht, daß eines der verfolgten Ziele der Schutz von Forschung und Innovation im pharmazeutischen Bereich ist. Die Kommission betonte die Kosten, die die Innovationsunternehmen zu tragen haben, um die erste Vertriebsgenehmigung für ein Arzneimittel zu erwirken, und führte aus, einige nationale Behörden gestatteten den Herstellern von Generika allzu leichthin einen Rückgriff auf das vereinfachte Verfahren unter Bezugnahme auf das wissenschaftliche Schrifttum. Diese Praxis, so die Kommission, habe den Innovationsunternehmen geschadet, denen das Inverkehrbringen des ursprünglichen Arzneimittels genehmigt worden sei.

52. Die sechs- oder zehnjährige Schutzfrist für die Genehmigung des Inverkehrbringens der ursprünglichen Arzneimittel ist gerade dazu bestimmt, die Interessen der Innovationsunternehmen zu wahren und die Forschung im pharmazeutischen Bereich zu fördern. Überdies hat die Richtlinie 87/21 in Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 der Richtlinie 65/65 wörtlich den Grundsatz aufgenommen, daß das vereinfachte Verfahren nicht eingeschlagen werden darf, wenn hierdurch gewerbliches und kommerzielles Eigentum verletzt würde.

53. Innovationen im pharmazeutischen Bereich werden auch durch andere Bestimmungen des Gemeinschafts-, des nationalen und des Völkerrechts gewährleistet, die dem Schutz des geistigen Eigentums, insbesondere der Patente, dienen. [27]

Artikel 52 Absatz 4 des Münchner Europäischen Patentübereinkommens von 1973 betrachtet Methoden der chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, ebenso wie am menschlichen oder tierischen Körper praktizierte diagnostische Methoden nicht als patentfähige Erfindungen. Artikel 54 Absatz 5 läßt jedoch die Patentierung von Substanzen zu, die für die Herstellung von Arzneimitteln bestimmt sind, wodurch diese in den Genuß der im Abkommen vorgesehenen zwanzigjährigen Schutzfrist gelangen können. In den internen Rechtsordnungen der

26 — KOM(84) 437 endg. vom 25. September 1984, Abschnitte 14 und 15.

27 — Siehe hierzu P. Leardini, Brevets, *Joly communautaire*, Paris, Dezember 1997.

Mitgliedstaaten hat sich eine ähnliche Tendenz durchgesetzt; sie erkennen die Möglichkeit an, Arzneimittel zu patentieren. [28]

Im Bereich des Gemeinschaftsrechts wurde durch die Verordnung (EWG) Nr. 1768/92 [29] das ergänzende Schutzzertifikat eingeführt, mit dem die Zeitspanne ausgeglichen werden soll, die zwischen der Beantragung des Patents und der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen verstreicht [30].

54. Meines Erachtens legt der Gedanke des Schutzes der Innovationen und der pharmazeutischen Forschung die Anwendung der Schutzfrist von sechs oder zehn Jahren auf alle neuen Indikationen von großer therapeutischer Bedeutung nahe, die für das einem Generikum im wesentlichen gleiche ursprüngliche Arzneimittel genehmigt worden sind.

c) Nichtwiederholung von Versuchen an Menschen oder Tieren

55. In der vierten Begründungserwägung der Richtlinie 87/21 wird ausgeführt, es sei „aus Gründen des Gemeinwohls ... nicht möglich, Versuche an Menschen oder am Tier ohne zwingende Notwendigkeit durchzuführen". Die Einschränkung wiederholter Versuche an Menschen oder Tieren, die nicht unbedingt erforderlich sind, entspricht einer anerkannten Regel des Gemeinschaftsrechts [31], die ihren logischen Niederschlag in dem vereinfachten Verfahren für Anträge auf Genehmigung des Inverkehrbringens von Generika gefunden hat. Hat das Innovationsunternehmen die maßgebenden Versuche durchgeführt, um die Zulassung des ursprünglichen Arzneimittels zu erlangen, so ist es nicht erforderlich, diese selben Versuche zu wiederholen, damit die Genehmigung für ein im wesentlichen gleiches Arzneimittel erteilt werden kann.

56. Was die vor weniger als sechs oder zehn Jahren für das ursprüngliche Arzneimittel erteilte Genehmigung neuer therapeutischer Indikationen, Verabreichungsformen und Dosierungen betrifft, so liefert die Regel der Nichtwiederholung von Versuchen an Menschen und Tieren ein Argument zugunsten einer möglichst weiten Erstreckung des Anwendungsbereichs der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Generikums, dergestalt, daß alle Indikationen, Verabreichungsformen und Dosierungen des ursprünglichen Arzneimittels erfaßt werden, auch wenn sie weniger als sechs oder zehn Jahre zuvor genehmigt worden sind.

28 — Die gegenwärtige Situation hat Generalanwalt Fennelly in den Abschnitten 75 bis 87 seiner Schlußanträge in dem Fall beschrieben, der zu dem Urteil vom 6. Juni 1996 in den verbundenen Rechtssachen C-267/95 und C-268/95 (Merck und Beecham, Slg. 1996, I-6285) geführt hat.

29 — Verordnung (EWG) Nr. 1768/92 des Rates vom 18. Juni 1992 über die Schaffung eines ergänzenden Schutzzertifikats für Arzneimittel (ABl. L 182, S. 1).

30 — Der Gerichtshof hat diese Verordnung u. a. in seinen Urteilen vom 13. Juli 1995 in der Rechtssache C-350/92 (Spanien/Rat, Slg. 1995, I-1985), vom 23. Januar 1997 in der Rechtssache C-181/95 (Biogen, Slg. 1997, I-357) und vom 12. Juni 1997 in der Rechtssache C-110/95 (Yamanouchi Pharmaceutical, Slg. 1997, I-3251) ausgelegt.

31 — Siehe die Richtlinie 86/609/EWG des Rates vom 24. November 1986 zur Annäherung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere (ABl. L 358, S. 1).

Umfang der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Generika

57. Die verschiedenen Zielsetzungen, die bei der Anwendung von Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 zusammentreffen, sind schwer miteinander in Einklang zu bringen, weil jede von ihnen ein anderes Verständnis dieser Vorschrift rechtfertigt. Dennoch bin ich der Auffassung, daß der beste Ausgleich der Interessen, die bei der Anwendung des vereinfachten Verfahrens zur Erwirkung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen von Generika eine Rolle spielen, erzielt wird, wenn die Vorschrift in dem Sinne ausgelegt wird, den ich sogleich darlegen werde.

Die aufgrund dieser Vorschrift beantragten Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Generika erstrecken sich auf alle Indikationen, Verabreichungsformen und Dosierungen, die bis zu diesem Zeitpunkt für das ursprüngliche, im wesentlichen gleiche und in der Gemeinschaft seit sechs oder zehn Jahren in den Verkehr gebrachte Arzneimittel genehmigt worden waren. Weniger als sechs oder zehn Jahre zuvor genehmigten neuen Indikationen des ursprünglichen Arzneimittels kommt jedoch die sechs- oder zehnjährige Schutzfrist ebenfalls zugute, wenn sie therapeutische Innovationen von großer Bedeutung darstellen. Neue Verabreichungsformen und Dosierungen des ursprünglichen Arzneimittels sind nicht als erhebliche therapeutische Innovationen anzusehen und gelangen infolgedessen nicht in den Genuß der vorgenannten Schutzfrist.

58. Diese Auslegung von Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65, die auch der von der Kommission grundsätzlich vertretenen Auslegung entspricht, respektiert das Erfordernis des Schutzes der Volksgesundheit, da die Erstreckung der für das Generikum erteilten Vertriebsgenehmigung auf neue, nur geringe therapeutische Bedeutung aufweisende Indikationen des ursprünglichen Arzneimittels sowie auf neue Verabreichungsformen und Dosierungen sich auf das Vorhandensein maßgeblicher, vom Innovationsunternehmen vorgelegter Ergebnisse pharmakologischer, toxikologischer und klinischer Versuche stützen kann. Überdies werden die für die Beantragung der Zulassung des Generikums erforderlichen Unterlagen und Informationen, wie in den Richtlinien 75/318 und 75/319 vorgeschrieben, von Sachverständigen erarbeitet, die über die notwendige technische oder fachliche Qualifikation verfügen.

Ferner ist es dem Schutz der Volksgesundheit dienlich, wenn ein Generikum unter Bezugnahme auf sämtliche von den zuständigen Behörden für das ursprüngliche, im wesentlichen gleiche Arzneimittel zugelassenen therapeutischen Indikationen, Verabreichungsformen und Dosierungen in den Verkehr gebracht wird. Auf diese Weise läßt sich für das Generikum der höchstmögliche therapeutische Wirkungsgrad erzielen.

Schließlich verhindert die vorgeschlagene Auslegung, daß Innovationsunternehmen, die die Genehmigung für das Inverkehrbringen eines ursprünglichen Arzneimittels

erwirken, hinsichtlich der im wesentlichen gleichen Generika eine Obstruktionspolitik betreiben. Eine solche Politik könnte darin bestehen, die Genehmigung neuer therapeutischer Indikationen, Verabreichungsformen und/oder Dosierungen gestaffelt zu beantragen mit dem Ziel, ihre sechs- oder zehnjährige Schutzfrist auszudehnen und hierdurch die Markteinführung von Generika zu erschweren. Diese Art Praktiken wären mit dem freien Arzneimittelverkehr in der Gemeinschaft unvereinbar und würden den freien Wettbewerb auf dem pharmazeutischen Sektor einschränken, ohne in irgendeiner Weise den Schutz der Volksgesundheit zu verstärken.

59. Die vorgeschlagene Auslegung steht auch in Einklang mit der Regel, die die Wiederholung von Versuchen an Menschen und Tieren verbietet, soweit sie nicht unbedingt erforderlich sind. Die für ein ursprüngliches Arzneimittel genehmigten neuen therapeutischen Indikationen, Verabreichungsformen und/oder Dosierungen können sich nämlich auf die von den Innovationsunternehmen durchgeführten Versuche stützen; es wäre unzweckmäßig, sie bloß deswegen zu wiederholen, weil seit dem Zeitpunkt, zu dem diese Änderungen genehmigt wurden, nicht mehr als sechs oder zehn Jahre verstrichen sind.

60. Die Förderung der pharmazeutischen Innovationen und Forschungen sowie der Schutz des gewerblichen und kommerziellen Eigentums der Innovationsunternehmen werden durch die von mir vorgeschlagene Auslegung von Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 ebenfalls in vernünftigem Umfang gewährleistet.

Erwirkt das Unternehmen, dem das Inverkehrbringen des ursprünglichen Arzneimittels genehmigt wurde, Genehmigungen für neue Verabreichungsformen oder Dosierungen, so ist es nicht erforderlich, nennenswerte Forschungsarbeiten durchzuführen, die eines besonderen Schutzes bedürften, da die mit diesen Änderungen verbundene Innovation von geringer Bedeutung ist. Dieselbe Überlegung gilt für die neuen therapeutischen Indikationen des ursprünglichen Arzneimittels, die sich auf der gleichen Linie bewegen wie die früher genehmigten.

Eine bedeutende Innovation liegt meines Erachtens nur vor, wenn das Unternehmen, dem das Inverkehrbringen des ursprünglichen Arzneimittels genehmigt wurde, später die Zulassung einer neuen Indikation von großer therapeutischer Bedeutung erwirkt. In diesem Fall ist es notwendig, zum Schutz der von dem Pharmaunternehmen verwirklichten Innovation die sechs- oder zehnjährige Schutzfrist auf die neue Indikation anzuwenden, da auf diese Weise die normalerweise für die Erzielung einer bedeutsamen Innovation erforderlichen umfangreichen Investitionen amortisiert werden können. Für eine neue Indikation von großer therapeutischer Bedeutung werden im Normalfall neue pharmakologische, toxikologische und klinische Versuche in einem ähnlichen Umfang notwendig sein, wie für die Erwirkung der Genehmigung des Inverkehrbringens irgendeines neuen Arzneimittels.

61. Die Anwendung dieser Auslegung von Artikel 4 Absatz 4 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 verlangt eine

Beschreibung der Kriterien, die für die Feststellung in Betracht kommen, welche neuen Indikationen des ursprünglichen Arzneimittels eine therapeutische Innovation von großer Bedeutung darstellen, die einen zusätzlichen Schutz verdient.

62. Um bestimmen zu können, wann eine neue therapeutische Indikation von großer Bedeutung ist, hat die MCA auf die Verordnung Nr. 541/95 zurückgegriffen. Die Kommission, Glaxo, Wellcome, Squibb, Generics sowie die schwedische und die dänische Regierung halten die Heranziehung dieser Verordnung für untunlich.

Nach meiner Auffassung lassen sich der Verordnung Nr. 541/95 keine Kriterien für die Feststellung entnehmen, ob eine neue Indikation eines ursprünglichen Arzneimittels von großer therapeutischer Bedeutung ist oder nicht. Diese Verordnung enthält Vorschriften prozessualer Natur; diese vervollständigen die Artikel 7 und 7a der Richtlinie 65/65 in der Fassung der Richtlinie 93/39, die sich auf die Verfahren zur gegenseitigen Anerkennung der von den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten erteilten Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln beziehen. Die Verordnung Nr. 541/95 erstreckt den Anwendungsbereich der Bestimmungen über die gegenseitige Anerkennung auf die Änderungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln. Sie unterscheidet zwischen geringfügigen und größeren Änderungen. Letztere sind in Anhang II der Verordnung aufgeführt, sie setzen eine radikale Änderung jener Genehmigung voraus, die einen neuen Genehmigungsantrag erforderlich macht.

Unzutreffend ist die Auffassung der MCA, wonach die vorgenannten größeren Änderungen neue Indikationen von großer therapeutischer Bedeutung darstellen, die nach Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 eines zusätzlichen Schutzes bedürfen. Erstens heißt es in Anhang II der Verordnung Nr. 541/95, daß „die Bestimmungen von Artikel 4 der Richtlinie 65/65/EWG ... von diesem Anhang unberührt [bleiben]". Zweitens ist die therapeutische Innovation kein maßgeblicher Faktor für die Qualifizierung der Änderungen als solche von größerer oder aber von geringfügiger Bedeutung. Schließlich ist die in Rede stehende Verordnung rein formaler Natur; sie beschränkt sich auf die Harmonisierung der auf die Änderungen der Vertriebsgenehmigungen anwendbaren Verwaltungspraxis, weshalb sie nicht zur Bestimmung der materiellen Voraussetzungen herangezogen werden kann, die erfüllt sein müssen, damit eine Genehmigung im Wege des abgekürzten Verfahrens erteilt werden kann.

63. Meiner Meinung nach ist es Sache der zuständigen nationalen Behörden, in jedem konkreten Fall zu bestimmen, ob eine neue Indikation eines ursprünglichen Arzneimittels, die vor weniger als sechs oder zehn Jahren genehmigt wurde, eine therapeutische Innovation von großer Bedeutung darstellt, die einen zusätzlichen Schutz gegenüber einem im wesentlichen gleichen Generikum verdient. Um diese Beurteilung vornehmen

zu können, müssen die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, wie die Kommission ausführt, u. a. folgende Kriterien berücksichtigen:

— Die Eignung der neuen Indikation für die Erteilung einer Vertriebsgenehmigung durch die Gemeinschaft gemäß Teil B Absatz 3 des Anhangs der Verordnung Nr. 2309/93, der einen der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln zu erbringenden Nachweis der therapeutischen Bedeutung verlangt.

— Die Möglichkeit, daß die neue therapeutische Indikation für die Erwirkung eines Patents [32] aufgrund des Münchener Übereinkommens oder der Rechtsvorschriften eines Mitgliedstaats geeignet ist. Die anfänglichen therapeutischen Indikationen eines ursprünglichen Arzneimittels können patentiert werden, und ebenso ist es möglich, spätere therapeutische Indikationen zu patentieren, vorausgesetzt sie stellen eine Neuheit dar, die auf erfinderischer Tätigkeit beruht, und können in der therapeutischen Praxis verwendet werden. Die Eignung einer neuen therapeutischen Indikation eines ursprünglichen Arzneimittels für den Patentschutz deutet auf die durch sie verkörperte therapeutische Innovation hin, weshalb sie ein zu berücksichtigendes Indiz für die Entscheidung darüber bildet, ob sie einen zusätzlichen Schutz im Hinblick auf das Inverkehrbringen eines im wesentlichen gleichen Generikums verdient.

— Den Umfang der pharmakologischen, toxikologischen und klinischen Versuche, die das Innovationsunternehmen durchgeführt hat, um die neue therapeutische Indikation des ursprünglichen Arzneimittels herauszufinden.

64. Diese Kriterien gestatten es den zuständigen nationalen Behörden, ihre Beurteilung mit hinreichender Objektivität vorzunehmen.

Zur fünften Frage

65. Diese Frage wirft das Problem auf, ob Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 möglicherweise wegen Verletzung der Grundsätze des Innovationsschutzes, der Nichtdiskriminierung, der Verhältnismäßigkeit und/oder des Eigentumsschutzes ungültig ist.

66. Der High Court nennt in seinem Vorlagebeschluß nicht die Gründe, die ihn dazu veranlaßt haben, sich zu fragen, ob die in Rede stehende Bestimmung wegen Unvereinbarkeit mit den vorgenannten allgemeinen Grundsätzen des Gemeinschaftsrechts un-

32 — Der Gerichtshof hat sich in seinem Urteil vom 9. Juli 1997 in der Rechtssache C-316/95 (Generics, Slg. 1997, I-3954) unter einem anderen Gesichtspunkt mit dem Verhältnis zwischen Patenten und Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln befaßt.

gültig ist. Ich persönlich vermag keinen Anhaltspunkt dafür zu sehen, daß Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 in Widerspruch zu einem dieser allgemeinen Grundsätze stünde.

67. Die Rechtsprechung des Gerichtshofes hat den Schutz von Innovationen nicht formell als allgemeinen Rechtsgrundsatz anerkannt. Es handelt sich um ein mit den gemeinschaftsrechtlichen Vorschriften über das Inverkehrbringen von Arzneimitteln angestrebtes Ziel, das in mehreren gemeinschaftsrechtlichen Normen als solches genannt wird. [33] Dagegen sind die Grundsätze der Nichtdiskriminierung [34] und der Verhältnismäßigkeit [35] in der ständigen Rechtsprechung des Gerichtshofes verankert.

Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 führt ein vereinfachtes Verfahren für die Genehmigung des Inverkehrbringens von Generika ein, die seit mindestens sechs oder zehn Jahren vermarkteten ursprünglichen Arzneimitteln im wesentlichen gleichen; in diesem Verfahren werden die von dem Innovationsunternehmen vorgelegten Ergebnisse der pharmakologischen, toxikologischen und klinischen Versuche benutzt. Das Verfahren steht im Einklang mit den Erfordernissen des Grundsatzes der Verhältnismäßigkeit, da es geeignet ist, den Schutz der Volksgesundheit, die Nichtwiederholung von Versuchen an Menschen und Tieren sowie den Schutz von Innovationen und pharmazeutischer Forschung zu sichern. [36] Außerdem begründet es keine Diskriminierung zwischen Innovationsunternehmen und solchen, die Generika herstellen, da erstere hinsichtlich ihrer Innovationen in den Genuß einer Schutzfrist von sechs oder zehn Jahren gelangen, die es ihnen ermöglicht, ihre Investitionen in Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln zu amortisieren, während letztere Generika, die ursprünglichen Arzneimitteln im wesentlichen gleichen, mittels eines vereinfachten, weniger kostspieligen Verfahrens vermarkten können, in welchem sie sich die Ergebnisse der von den Innovationsunternehmen durchgeführten Forschungsarbeiten zunutze machen können.

68. Was die Beachtung des Eigentumsrechts betrifft, so hat der Gerichtshof festgestellt, daß dieses ein in der Gemeinschaftsrechtsordnung verbürgtes Recht darstellt, daß es jedoch Beschränkungen unterworfen werden kann, die dem Gemeinwohl dienenden Zielen entsprechen und nicht einen im Hinblick auf den verfolgten Zweck unverhältnismäßigen, nicht tragbaren Eingriff darstellen, der diese Rechte in ihrem Wesensgehalt antastet. [37] Machen sich Unternehmen, die Generika herstellen, nach Ablauf der sechs- oder zehnjährigen Schutzfrist die von den Innovationsunternehmen zwecks Erwirkung der Vertriebsgenehmigung für das ursprüngliche Arzneimittel vorgelegten Ergebnisse der pharmakologischen, toxikologischen und

33 — Siehe oben, Abschnitte 51 bis 55.

34 — Siehe die Urteile vom 20. September 1988 in der Rechtssache 203/86 (Spanien/Rat, Slg. 1988, 4563, Randnr. 14) und vom 15. April 1997 in der Rechtssache C-22/94 (Irish Farmers Association u. a., Slg. 1997, I-1809, Randnr. 34).

35 — Siehe die Urteile vom 29. Februar 1996 in den verbundenen Rechtssachen C-296/93 und C-307/93 (Frankreich und Irland/Kommission, Slg. 1996, I-795, Randnr. 30), vom 5. Oktober 1994 in der Rechtssache C-280/93 (Deutschland/Rat, Slg. 1994, I-4973, Randnr. 90) und vom 13. November 1990 in der Rechtssache C-331/88 (Fedesa u. a., Slg. 1990, I-4023, Randnr. 14).

36 — Siehe oben, Abschnitte 45 bis 56.

37 — Siehe die Urteile vom 13. Juli 1989 in der Rechtssache 5/88 (Wachauf, Slg. 1989, 2609, Randnr. 18), vom 10. Januar 1992 in der Rechtssache C-177/90 (Kühn, Slg. 1992, I-35, Randnr. 16) und vom 5. Oktober 1994 in der Rechtssache C-280/93 (Deutschland/Rat, Slg. 1994, I-4973, Randnr. 78).

klinischen Versuche zunutze, so liegt hierin keine unverhältnismäßige Beschränkung, die deren Eigentumsrecht an diesen Ergebnissen verletzen würde.

69. Nach alledem vermag ich nicht festzustellen, was die Gültigkeit von Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 beeinträchtigen würde.

Ergebnis

70. Aufgrund der bisherigen Ausführungen schlage ich dem Gerichtshof vor, die Vorlagefragen wie folgt zu beantworten:

1. Zwei Arzneimittel sind im wesentlichen gleich, wenn sie qualitativ und quantitativ aus denselben Wirkstoffen zusammengesetzt sind, identische pharmazeutische Formen aufweisen und gegebenenfalls ihre Bioäquivalenz mittels geeigneter Untersuchungen der Bioverfügbarkeit nachgewiesen wurde.

2. Die zuständigen nationalen Behörden verfügen über keinen Ermessensspielraum, wenn es darum geht, im Hinblick auf die Anwendung von Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65/EWG des Rates vom 26. Januar 1965 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten festzustellen, ob zwei Arzneimittel im wesentlichen gleich sind.

3. Die für das Inverkehrbringen von Generika erteilten Genehmigungen erstrecken sich auf alle Indikationen, Verabreichungsformen und Dosierungen, die bis zu diesem Zeitpunkt für das ursprüngliche, im wesentlichen gleiche und in der Gemeinschaft seit mindestens sechs oder zehn Jahren in den Verkehr gebrachte Arzneimittel genehmigt wurden. Weniger als sechs oder zehn Jahre zuvor genehmigten neuen therapeutischen Indikationen des ursprünglichen Arzneimittels kommt jedoch die sechs- oder zehnjährige Schutzfrist ebenfalls zugute, wenn sie therapeutische Innovationen von großer Bedeutung darstellen.

4. Die Verordnung (EWG) Nr. 541/95 der Kommission vom 10. März 1995 über die Prüfung von Änderungen einer Zulassung, die von einer zuständigen

Behörde eines Mitgliedstaats erteilt wurde, ist für die Anwendung von Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 unerheblich.

5. In der vorliegenden Rechtssache hat sich nichts ergeben, was die Gültigkeit von Artikel 4 Absatz 2 Nummer 8 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 65/65 beeinträchtigen würde.