FORSLAG TIL AFGØRELSE FRA GENERALADVOKAT DÁMASO RUIZ-JARABO COLOMER

fremsat den 22. januar 1998 *

1. Ved kendelse af 10. oktober 1996, indgået til Domstolens Justitskontor den 22. november 1996, har High Court of Justice, Queen's Bench Division (herefter »High Court«), forelagt Domstolen en række præjudicielle spørgsmål vedrørende fortolkningen og gyldigheden af artikel 4, stk. 2, nr. 8, andet afsnit, litra a), nr. iii), i Rådets direktiv 65/65/EØF [1], som ændret ved Rådets direktiv 87/21/EØF [2].

Fællesskabsbestemmelserne

2. Spørgsmålene vedrører anvendelsen af den forenklede procedure med henblik på at opnå markedsføringstilladelse for generiske lægemidler. Efter den forenklede procedure kan der henvises til den dokumentation, som den medicinalvirksomhed, der havde udviklet produktet, fremlagde med henblik på at opnå markedsføringstilladelse for det originale lægemiddel. Nærmere bestemt ønskes det oplyst, om markedsføringstilladelsen for det generiske lægemiddel skal omfatte samtlige indikationer, doseringer og doseringsintervaller, som på ansøgningstidspunktet er godkendt for det oprindelige lægemiddel, eller om beskyttelsesperioden på ti år for det oprindelige lægemiddel også gælder for senere godkendte indikationer og doseringsintervaller for dette lægemiddel.

3. Da humanmedicinske lægemidler [3] har stor betydning for folkesundheden, er det nødvendigt, at myndighederne fører nøje kontrol med markedsføringen af sådanne. For gradvis at mindske de hindringer for lægemidlers fri bevægelighed inden for Fællesskabet, som forskellene mellem de nationale kontrolbestemmelser medfører, har fællesskabsinstitutionerne udstedt en lang række bestemmelser om harmonisering af kontrollen med markedsføringen af lægemidler.

* Originalsprog: spansk.

1 — Rådets direktiv 65/65/EØF af 26.1.1965 om tilnærmelse af lovgivningen om farmaceutiske specialiteter (EFT 1965-1966, s. 17, som berigtiget i EFT 1952-1972, Supplement til Specialudgaven, s. 4, og i EFT 1986 L 229, s. 63).

2 — Rådets direktiv 87/21/EØF af 22.12.1986 om ændring af direktiv 65/65/EØF om tilnærmelse af lovgivningen om farmaceutiske specialiteter (EFT 1987 L 15, s. 36).

3 — Jeg anvender udtrykkene »lægemiddel« og »farmaceutisk/medicinsk specialitet« uden forskel, skønt begrebet »lægemiddel« er bredere end begreberne »farmaceutisk specialitet« og »medicinsk specialitet«. Førstnævnte begreb omfatter ikke alene industrielt fremstillede lægemidler og, bl.a., generiske lægemidler (dvs. lægemidler, som er sammenlignelige med eksisterende produkter, der ikke længere er patentbeskyttede), men også farmaceutiske/medicinske specialiteter (dvs. lægemidler, som fremstilles og markedsføres under et særligt navn og i en særlig pakning). Fra og med Rådets direktiv 89/341/EØF af 3.5.1989 om ændring af direktiv 65/65/EØF, 75/318/EØF og 75/319/EØF (EFT L 142, s. 11) har udtrykkene »farmaceutisk specialitet« og »medicinsk specialitet« været afløst af udtrykket »lægemiddel« i alle EF-retsforskrifter om humanmedicinske lægemidler.

4. Den vigtigste mekanisme til at føre kontrol med, om et lægemiddel opfylder de krav, som beskyttelsen af folkesundheden stiller, er markedsføringstilladelsen. I øjeblikket anvendes to former for tilladelse side om side, nemlig fællesskabstilladelser og nationale tilladelser.

Reglerne for udstedelse af EF-markedsføringstilladelser, som gælder på hele Fællesskabets område, trådte i kraft den 1. januar 1995. Der ansøges om sådanne tilladelser inden for rammerne af en centraliseret procedure i henhold til de i forordning (EØF) nr. 2309/93 [4] fastsatte regler. Ved denne forordning blev der indført en EF-markedsføringstilladelse, som kan udstedes af Kommissionen efter behandling i Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering, som blev oprettet ved samme forordning.

EF-markedsføringstilladelsernes anvendelsesområde er imidlertid begrænset, idet de er frivillige for lægemidler, som indeholder nye aktive stoffer, og kun obligatoriske for teknologisk avancerede lægemidler.

4 — Rådets forordning (EØF) nr. 2309/93 af 22.7.1993 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk agentur for lægemiddelvurdering (EFT L 214, s. 1).

5. De fleste lægemidler markedsføres på grundlag af en national markedsføringstilladelse, som er udstedt af de kompetente myndigheder i en medlemsstat, og som gælder på dennes område [5]. Harmoniseringen af de nationale regler for udstedelse af markedsføringstilladelse for lægemidler indledtes med direktiv 65/65, som, med de forskellige ændringer, som det senere har undergået, fortsat er hjørnestenen inden for fællesskabsbestemmelserne om lægemidler.

Ifølge artikel 3 i direktiv 65/65 må ingen farmaceutisk specialitet bringes i handelen i en medlemsstat, uden at de kompetente myndigheder i denne stat forinden har givet tilladelse til det i overensstemmelse direktivets bestemmelser.

I artikel 4, som er blevet ændret ved direktiv 75/318/EØF [6] og 75/319/EØF [7], fastlægges, hvilke oplysninger og hvilken dokumentation der skal ledsage ansøgninger om markedsføringstilladelse. Ifølge denne bestemmelse kan den, der ansøger om markedsføringstilladelse for navnebeskyttede humanmedicinske specialiteter, benytte to procedurer: den normale procedure og den

5 — Rådets direktiv 93/39/EØF af 14.6.1993 om ændring af direktiv 65/65/EØF, 75/318/EØF og 75/319/EØF om lægemidler (EFT L 214, s. 22) indeholder bestemmelser om gensidig anerkendelse af nationale markedsføringstilladelser.

6 — Rådets direktiv 75/318/EØF af 20.5.1975 om tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om normer og forskrifter vedrørende analytiske, toksikologisk-farmakologiske og kliniske undersøgelser af medicinske specialiteter (EFT L 147, s. 1).

7 — Rådets andet direktiv 75/319/EØF af 20.5.1975 om tilnærmelse af lovgivningen om farmaceutiske specialiteter (EFT L 147, s. 13).

forenklede procedure. For at opnå markedsføringstilladelse efter den normale procedure skal ansøgeren fremlægge resultater af en række farmakologiske, toksikologiske og kliniske forsøg, hvorimod han efter den forenklede procedure kan fritages herfor, hvis han opfylder visse betingelser. Den forenklede procedure gør det muligt for en senere ansøger at spare den tid og de omkostninger, der er forbundet med at tilvejebringe de detaljerede kliniske og prækliniske data.

6. Artikel 4 i direktiv 65/65 er blevet ændret ved direktiv 87/21 for så vidt angår anvendelsen af den forenklede procedure. Ifølge anden betragtning til direktiv 87/21 har ændringen til formål i endnu højere grad at præcisere, i hvilke tilfælde det ikke er påkrævet at fremlægge resultater af farmakologiske, toksikologiske eller kliniske forsøg med henblik på tilladelse til markedsføring af en farmaceutisk specialitet, som i det væsentlige svarer til et tilladt produkt, idet det dog bør undgås, at produktudviklende virksomheder bringes i en ugunstig situation. I fjerde betragtning hedder det, at det er et alment krav, at afprøvning på mennesker eller dyr ikke gentages, medmindre det er bydende nødvendigt. I overensstemmelse med disse krav har artikel 4 i direktiv 65/65 nu følgende ordlyd:

»For at opnå den i artikel 3 omhandlede tilladelse indgiver den for markedsføringen ansvarlige ansøgning til de kompetente myndigheder i medlemsstaten.

Ansøgningen skal ledsages af følgende oplysninger og dokumentation:

...

8. Resultater af

— fysisk-kemiske, biologiske eller mikrobiologiske forsøg

— farmakologiske og toksikologiske forsøg

— kliniske forsøg.

Med forbehold af retsforskrifterne vedrørende beskyttelse af industriel og kommerciel ejendomsret gælder dog følgende:

a) Ansøgeren er ikke forpligtet til at forelægge resultater af farmakologiske og toksikologiske forsøg eller resultater af kliniske forsøg, såfremt han kan påvise:

i) at den farmaceutiske specialitet i det væsentlige svarer til et produkt, som er godkendt i det land, ansøgningen gælder, og at den person, som er ansvarlig for markedsføringen af den oprindelige specialitet, har samtykket i, at der, med henblik på behandlingen af den foreliggende ansøgning, henvises til den farmakologiske, toksikologiske og kliniske dokumentation, som er indeholdt i den originale specialitets sagsakter

ii) eller, ved detaljeret henvisning til offentliggjort faglitteratur, forelagt i overensstemmelse med artikel 1, stk. 2, i direktiv 75/318/EØF, at den eller de bestanddele, som indgår i den farmaceutiske specialitet, finder almindelig anerkendt anvendelse på det medicinske område, og at de er effektive og tilstrækkeligt sikre

iii) eller at den farmaceutiske specialitet i det væsentlige svarer til et produkt, der har været godkendt i henhold til gældende fællesskabsbestemmelser i mindst seks år i Fællesskabet og markedsført i den medlemsstat, som ansøgningen vedrører; denne periode er dog på ti år, når det drejer sig om et højteknologisk lægemiddel i henhold til afsnit A i bilaget til direktiv 87/22/EØF eller et lægemiddel i henhold til afsnit B i bilaget til nævnte direktiv, som har været gennem proceduren i artikel 2 i det pågældende direktiv; endvidere kan en medlemsstat ligeledes forlænge perioden til ti år ved en afgørelse gældende for alle produkter, der markedsføres på dens område, hvis den skønner, at hensynet til den offentlige sundhed kræver det. Medlemsstaterne kan undlade at gøre ovennævnte periode på seks år gældende, når et patent på det oprindelige produkt er udløbet.

Er den farmaceutiske specialitet bestemt til andre terapeutiske formål, eller skal den indgives på anden måde eller i anden dosering i forhold til andre lægemidler, i handelen, skal der dog forelægges resultater af relevante farmakologiske, toksikologiske og/eller kliniske forsøg.«

7. Denne bestemmelse, der blev indføjet ved direktiv 87/21, trådte i kraft den 1. juli 1987.

Siden da har medicinalvirksomhederne kunnet benytte den forenklede procedure med henblik på at opnå markedsføringstilladelse i de tre situationer, der er nævnt i artikel 4, stk. 2, nr. 8, andet afsnit, litra a). For det første kan den virksomhed, der fremstiller et produkt, som i det væsentlige svarer til et produkt, der er godkendt i det pågældende land, indhente den virksomheds samtykke, som har opfundet det oprindelige lægemiddel, og som er indehaver af markedsføringstilladelsen herfor, hvilket normalt er meget vanskeligt. For det andet kan markedsføringstilladelse opnås ved detaljeret henvisning til offentliggjort faglitteratur. Efter at de nationale myndigheder havde gjort overdreven brug af denne mulighed [8], udstedtes direktiv 87/21 for bl.a. at fastslå dens karakter af undtagelse.

For det tredje — hvilket er den situation, der har givet anledning til den tvist, som den foreliggende sag drejer sig om — kan en virksomhed ved udløbet af en periode på seks eller ti år benytte den forenklede procedure for at indhente markedsføringstilladelse for et generisk lægemiddel, som i det væsentlige svarer til et lægemiddel, som den produktudviklende virksomhed, der har udviklet det, har opnået markedsføringstilladelse for. Der er ingen tvivl om, at dette er en meget vigtig bestemmelse, for den fastlægger den vigtigste måde, hvorpå der kan opnås markedsføringstilladelse for generiske lægemidler efter den forenklede procedure, som frembyder væsentlige fordele.

8 — Jf. dom af 5.10.1995, sag C-440/93, Scotia Pharmaceuticals, Sml. I, s. 2851.

8. For at beskytte de produktudviklende virksomheders industrielle og kommercielle ejendomsret forbyder artikel 4, stk. 2, nr. 8, andet afsnit, litra a), nr. iii), i direktiv 65/65, at den forenklede procedure benyttes, og at den dokumentation, som den produktudviklende virksomhed har fremlagt, anvendes i — alt efter hvilken afgørelse, den enkelte medlemsstat har truffet herom — en periode på seks eller ti år. Det Forenede Kongerige har fastsat periodens længde til ti år regnet fra udstedelsen af den første markedsføringstilladelse for det pågældende lægemiddel i EF-medlemsstat.

Sagens baggrund

9. Anledningen til denne sag er tre indbyrdes forbundne tvister, som verserer for High Court. De drejer sig om tre forskellige farmaceutiske produkter, nemlig captopril, aciclovir og ranitidine. Jeg henviser i det følgende til tvisterne som »captopril-sagen,« »aciclovir-sagen« og »ranitidine-sagen«.

10. Sagsøgte er i alle tre sager Licensing Authority (godkendelsesmyndigheden), som blev oprettet ved Medicines Act 1968 (lægemiddelloven af 1968). Denne myndighed træffer afgørelse om udstedelse af markedsføringstilladelse for farmaceutiske specialiteter i Det Forenede Kongerige. Bortset fra tilfælde, der vedrører markedsføringstilladelser, som er udstedt for hele Fællesskabet — sådanne er ikke er omhandlet i de aktuelle

sager — er det en betingelse for, at et lægemiddel kan markedsføres i Det Forenede Kongerige, at Licensing Authority har meddelt markedsføringstilladelse for det. Det udøvende organ, som har ansvaret for på Licensing Authority's vegne at behandle ansøgninger om markedsføringstilladelse, er Medicines Control Agency (lægemiddelkontrolmyndigheden, herefter »MCA«).

11. Sagsøgerne i de tre sager er dels medicinalvirksomheder, der har specialiseret sig i salg af generiske lægemidler, dels medicinalvirksomheder, der sælger varemærkebeskyttede, ikke-generiske farmaceutiske specialiteter, som det har været forbundet med meget betydelige forsknings- og udviklingsomkostninger at udvikle.

12. De tre sager drejer sig om det samme. Tvisten vedrører omfanget af markedsføringstilladelsen, som de virksomheder, der fremstiller generiske lægemidler, har ansøgt om efter den forenklede procedure i artikel 4, stk. 2, nr. 8, andet afsnit, litra a), i direktiv 65/65.

Jeg skal nu mere udførligt redegøre for genstanden i hver af de tre sager, således som High Court har fremstillet den i forelæggelseskendelsen.

Captopril-sagen

13. Captopril er et lægemiddel, der blev udviklet i 1970'erne af Bristol-Myers Squibb-koncernen (herefter »BMS«), som er en stor, forskningsbaseret producent af farmaceutiske specialiteter. Captopril er en kemisk forbindelse i den terapeutiske gruppe lægemidler, der benævnes »angiotensin konverteringshæmmere« (ACE-hæmmere). Sådanne forbindelser har forskellige egenskaber (først og fremmest udvider de blodkarrene), som er gavnlige ved behandling af lidelser i bl.a. hjerte-karsystemet. Captopril var den første af denne gruppe forbindelser, som indgik i et lægemiddel, og den første, for hvilket der blev udstedt markedsføringstilladelse i Fællesskabet.

14. Den 27. marts 1981 opnåede E. R. Squibb & Sons Limited (herefter »Squibb«), der er et selskab i BMS-koncernen, markedsføringstilladelse i Det Forenede Kongerige for en farmaceutisk specialitet, som blev markedsført under navnet »Capoten«, og hvis aktive stof var captopril. Den oprindelige indikation vedrørte behandling af svært forhøjet blodtryk i tilfælde, hvor en normal behandling med diuretika ikke havde virket. Produktet blev markedsført i form af tabletter på 25 mg, 50 mg og 100 mg. BMS's forskning vedrørende captopril fortsatte efter 1981, bl.a. med henblik på andre doseringer og anvendelser end svært forhøjet blodtryk. På grundlag af de opnåede resultater godkendte MCA en række ændringer i markeds-

føringstilladelsen for Capoten i Det Forenede Kongerige [9].

15. Den Franske Republik var den første medlemsstat, der tillod captopril for indikationen post-hjerteinfarkt, hvilket skete den 1. juni 1993. Det Forenede Kongerige var den første medlemsstat, der tillod captopril for indikationen diabetisk nyrelidelse, hvilket skete den 5. maj 1994. Til støtte for ansøgningerne vedrørende indikationerne post-hjerteinfarkt og diabetisk nyrelidelse havde BMS fremlagt resultater af en omfattende klinisk forskning, som involverede tusindvis af patienter, og som selskabet enten selv havde gennemført eller finansieret. De omkostninger, der havde været forbundet med denne forskning og med ansøgningerne om markedsføringstilladelse, havde i begge tilfældet andraget mange gange 10 mio. USD. Vedrørende alle de øvrige ovennævnte ændringer har der været udstedt tilladelse i andre medlemsstater i mindst ti år. Det er kun de to sidstnævnte indikationsændringer for lægemidlet og spørgsmålet om, hvilken stilling de oplysninger har, som vedrører dem, der er omtvistet i captopril-sagen.

16. Den 20. januar 1993 indgav Generics (UK) Limited (herefter »Generics«) [10] ansøgning om markedsføringstilladelse for captopril-tabletter på 12,5 mg, 25 mg og 50 mg. Ansøgningen blev indgivet i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 8, andet afsnit, litra a), nr. iii), i direktiv 65/65.

MCA svarede Generics, at myndigheden ikke kunne tage stilling til ansøgningen, før den havde undersøgt den bestemmelse, som selskabet havde henvist til, og at den først kunne træffe afgørelse, når den havde fastslået, hvordan den skulle fortolkes. Herefter anlagde Generics en sag, som blev afsluttet ved, at parterne den 18. juli 1995 indgik et forlig, som ikke berørte Generics' ret til at anlægge en senere sag. MCA erklærede sig villig til at meddele Generics markedsføringstilladelse for captopril-tabletter på 12,5 mg, 25 mg og 50 mg for de indikationer, som havde været godkendt i en del af Fællesskabets område i mindst ti år, men afslog at meddele markedsføringstilladelse for alle øvrige indikationer for captopril, som ikke havde været godkendt i mindst ti år, dvs. behandling af post-hjerteinfarkt og diabetisk nyrelidelse.

17. Den 29. september 1995 anlagde Generics en ny sag vedrørende MCA's afslag på at meddele selskabet markedsføringstilladelse

9 — Der er tale om følgende ændringer:
— Ny indikation for angina pectoris, der afviser behandling (6.10.1981)
— Indførelse af en ny 12,5 mg tablet (12.1.1983)
— Tilføjelse af en ny indikation vedrørende behandling af let til middelsvært forhøjet blodtryk som et tilskud til thiazid-behandling af patienter, der ikke har reageret på thiazid-behandling alene (23.10.1985)
— Indikationen ændret til at omfatte behandling af alle former for angina pectoris (13.6.1989)
— Indikationen ændret til at omfatte primær behandling af let til middelsvært forhøjet blodtryk (1.6.1990)
— Ny indikation tilføjet vedrørende behandling af post-hjerteinfarkt (23.12.1993).
— Ny indikation tilføjet vedrørende behandling af diabetisk nyrelidelse (5.5.1994).

10 — Generics er det britiske datterselskab i lægemiddelkoncernen Generics Group. Koncernen har datterselskaber i de fleste medlemsstater i Den Europæiske Union og ejes for 63,25%'s vedkommende af Merck BV Generics, et nederlandsk holdingselskab. Generics driver virksomhed i Det Forenede Kongerige som producent og forhandler af »generiske« lægemidler, dvs. lægemidler, der sælges under deres kemiske betegnelse og ikke, som det er tilfældet med ikke-generiske lægemidler, under et bestemt varenavn.

for indikationer, som ikke havde været godkendt på Fællesskabets område i mindst ti år.

18. Den 23. oktober 1995 modtog Generics en skrivelse fra MCA dateret 20. oktober 1995, hvori myndigheden redegjorde for, hvordan den fortolkede artikel 4, stk. 2, nr. 8, andet afsnit, litra a), nr. iii), i direktiv 65/65 [11].

19. MCA meddelte senere Generics, at nogle af de captopril-indikationer, der var blevet tilføjet i løbet af de foregående ti år, efter bilag II til forordning nr. 541/95 [12] krævede en ny tilladelse, hvorfor de fortsat var beskyttede. Dette gjaldt bl.a. den yderligere indikation diabetisk nyrelidelse. MCA accepterede dog, at Generics henviste til artikel 4, stk. 2, nr. 8, andet afsnit, litra a), nr. iii), i direktiv 65/65 med hensyn til indikationen post-hjerteinfarkt (selv om denne også var blevet tilføjet inden for de foregående ti år), fordi den ikke indgik i de ændringer, for hvilke der ifølge bilag II til forordning nr. 541/95 kræves en ny ansøgning.

Aciclovir-sagen

20. Wellcome Foundation Limited (herefter »Wellcome«) [13] er indehaver af alle de markedsføringstilladelser, der kræves for at markedsføre anti-virusmidlet aciclovir, som også sælges under varenavnet »Zovirax«, i Det Forenede Kongerige. Disse tilladelser blev udstedt til Wellcome af MCA mellem 1981 og 1994.

21. I denne periode udviklede og indsendte Wellcome også nye data med henblik på en udvidelse af de godkendte terapeutiske indikationer for de forskellige administrationsformer og -områder. Wellcome's udgifter til forskning og udvikling alene vedrørende aciclovir beløb sig til flere millioner GBP om året. De steg fra 4 mio. GBP i 1982-1983 til

11 — Denne skrivelse havde følgende ordlyd:
»Som De ved, har der været en omfattende debat om fortolkningen af artikel 4, nr. 8, litra a), nr. iii), i direktiv 65/65/EØF for så vidt angår spørgsmålet om beskyttelsen af data, der foreligger i form af de af ophavsmanden fremlagte resultater af farmaceutiske, toksikologiske og kliniske forsøg.
Efter en omhyggelig undersøgelse har MCA konkluderet, at bilag II til Kommissionens forordning (EF) nr. 541/95 vedrørende undersøgelsen af ændringer af betingelserne for en markedsføringstilladelse kan give en klar retningslinje for bestemmelsen af de tilfælde, hvor der gives beskyttelse for data, der er fremlagt til støtte for ændringer af eksisterende tilladelser.
Man har besluttet, at i tilfælde, hvor ophavsmanden har tilføjet en ny indikation (inden for de sidste ti år), således at der nu kræves en ny ansøgning i henhold til Kommissionens forordning (EF) nr. 541/95, bilag II, og der enten er givet en ny markedsføringstilladelse for denne ændring, eller den er blevet«tilbageført»til den oprindelige markedsføringstilladelse, vil der blive givet ti års beskyttelse for nye data, der er indsendt til støtte for ændringen. Heraf følger, at efterfølgende ansøgere kan henvise til ophavsmandens data i medfør af artikel 4, nr. 8, litra a), nr. iii), med hensyn til ændringer, der ikke opfylder kriterierne i bilag II i forordning (EF) nr. 541/95 ...«

12 — Kommissionens forordning (EF) nr. 541/95 af 10.3.1995 om behandling af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser, som er udstedt af medlemsstaternes kompetente myndigheder (EFT L 55, s. 7).

13 — Wellcome Foundation Limited (herefter »Wellcome«) er et stort forskningsbaseret lægemiddelselskab, som er hjemmehørende i Det Forenede Kongerige. Det er nu et datterselskab af Glaxo Wellcome plc, der blev dannet i 1995, da Glaxo plc (tidligere Glaxo Holdings plc) erhvervede Wellcome plc. Glaxo Wellcome plc er verdens største lægemiddelselskab. Det har den største andel af verdensmarkedet for receptmedicin og et af de største, hvis ikke det største, forsknings- og udviklingsprogrammer for lægemidler.

8 mio. GBP i 1991-1992. Wellcome opnåede i løbet af denne periode en betydelig udvidelse af indikationerne og doseringerne for aciclovir [14].

14 — Udvidelsen af de tilladte terapeutiske indikationer og doseringer, der fandt sted i perioden, kan sammenfattes i to oversigter, én for aciclovirtabletter og én for intravenøs aciclovir:

Tilladelse til aciclovirtabletter				
Datoen for tilladelsen eller ændringen i Det Forenede Kongerige	*Datoen for den første tilladelse eller ændring i EF*	*Land for den første tilladelse eller ændring i EF*	*Produkt*	*Indikation/arten af ændringen i Det Forenede Kongerige (+)*
27.01.83	27.01.83	Det Forenede Kongerige	Zovirax tabletter 200 mg	+ Behandling af hud- og slimhindeinfektioner som følge af *Herpes simplex*-virus og tilbagevendende genital herpes
19.03.84	19.03.84	Det Forenede Kongerige	Zovirax tabletter 200 mg	+ Forebyggelse af *Herpes simplex* hos patienter med svækket immunforsvar
08.10.86	26.06.86	Irland	Zovirax tabletter 200 mg	+ Behandling af *Herpes zoster*-infektioner (helvedesild) + Helbredelse (forebyggelse af tilbagefald) af tilbagefaldsinfektioner af *Herpes simplex* hos patienter med svækket immunforsvar
12.11.86	26.09.86	Irland	Zovirax tabletter 400 mg	1. Behandling af hud- og slimhindeinfektioner som følge af *Herpes simplex*-virus, herunder førstegangs og tilbagevendende genital herpes 2. Helbredelse (forebyggelse af tilbagefald) af tilbagefaldsinfektioner som følge af *Herpes simplex* hos immunkompetente patienter 3. Forebyggelse af *Herpes simplex* hos patienter med svækket immunforsvar 4. Behandling af *Herpes zoster*-infektioner (helvedesild)
13.09.88	11.07.88	Nederlandene	Zovirax tabletter 800 mg	Behandling af infektioner ved *Herpes zoster*-infektioner (helvedesild)
19.07.93	06.11.91	Spanien	Zovirax tabletter 200 mg Zovirax tabletter 400 mg	+ Behandling af infektioner ved *varicella* (skoldkopper)
26.07.94	06.11.91	Spanien	Zovirax tabletter 800 mg	+ Behandling af infektioner ved *varicella* (skoldkopper)
Tilladelse til intravenøs aciclovir				
06.04.82	06.04.82	Det Forenede Kongerige	Zovirax I. V. 250 mg	Behandling af infektioner forårsaget af *Herpes simplex*-virus hos patienter med svækket immunforsvar, intravenøs indgivelse
09.11.83	09.11.83	Det Forenede Kongerige	Zovirax I. V. 250 mg	+ Forebyggelse af *Herpes simplex*-infektioner hos patienter med stærkt svækket immunforsvar +Behandling af svær førstegangs genital herpes, tilbagevendende infektioner med *Varicella zoster* (helvedesild) hos patienter med normalt immunforsvar; primær og tilbagevendende *Varicella zoster* hos patienter med svækket immunforsvar
09.04.86	09.04.86	Det Forenede Kongerige	Zovirax I. V. 250 mg	+Behandling af *Herpes encephalitis*
24.11.89	24.11.89	Det Forenede Kongerige	Zovirax I. V. 250 mg Zovirax I. V. 500 mg	+ Levering i 500 mg enheder
04.08.92	16.10.87	Frankrig	Zovirax I. V. 250 mg Zovirax I. V. 500 mg	+ Behandling af *Herpes simplex*-infektioner hos nyfødte og indtil tre måneder gamle spædbørn

22. Det antal prøver og forsøg, som en ny indikation, en ny administrationsmåde eller en ny doseringsform kræver, er ikke nødvendigvis proportional med ændringens tilsyneladende omfang. Som eksempel kan nævnes, at Wellcome med henblik på at udvide indikationerne for aciclovir-tabletterne på 200 mg og 400 mg (og senere også tabletten på 800 mg) til også at omfatte behandling af infektioner som følge af varicella (skoldkopper) fremlagde resultater af fem kliniske forsøg, som havde omfattet over 1 241 patienter og medført direkte omkostninger på 240 000 GBP. Wellcome har anslået, at der med henblik på at opnå markedsføringstilladelse for denne nye indikation er afholdt udgifter til forskning og udvikling på over 6 mio. GBP.

23. Wellcome fik kendskab til de nærmere enkeltheder vedrørende markedsføringstilladelser, som MCA havde meddelt selskabet A/S Gea Farmaceutisk Fabrik for forskellige indikationer og doseringsformer for aciclovir i form af tabletter og til intravenøs indgivelse, da de den 31. maj 1996 blev offentliggjort i *The London Gazette*. Markedsføringstilladelserne omfattede aciclovir-tabletter på 200 mg, 400 mg og 800 mg og aciclovir til intravenøs indgivelse på 250 mg og 500 mg. Hver enkelt markedsføringstilladelse omfattede alle de relevante terapeutiske indikationer, for hvilke Wellcome indtil dette tidspunkt havde opnået tilladelse i Det Forenede Kongerige.

24. Den 26. juli 1996 anlagde Wellcome sag vedrørende MCA's afgørelse om uden selskabets samtykke at meddele efterfølgende ansøgere markedsføringstilladelse i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 8, i direktiv 65/65 for terapeutiske indikationer, administrationsmåder og doseringsformer for aciclovir i tabletform og til intravenøs indgivelse, som var blevet godkendt i Fællesskabet inden for rammerne af tilladelser, som mindre end ti år tidligere var blevet udstedt på grundlag af data indgivet af Wellcome.

Ranitidine-sagen

25. I tidsrummet fra 1981 til 1995 meddelte MCA selskaberne Glaxo Operations UK Limited, Glaxo Wellcome UK Limited (tidligere Glaxo Pharmaceuticals UK Limited), Glaxo Research and Development Limited (tidligere Glaxo Group Research Limited) og Glaxo Group Limited (herefter under ét »Glaxo«) — alle datterselskaber af Glaxo Wellcome plc — en række markedsføringstilladelser for mavesårsmedicinen ranitidine, som også sælges under varenavnet »Zantac«.

26. I løbet af samme periode indsendte Glaxo nye data med henblik på en udvidelse

af de oprindelige kliniske indikationer og af de anbefalede doser og doseringsintervaller [15]. Glaxo's udgifter til forskning og udvikling alene vedrørende ranitidine androg flere millioner GBP årligt. Som eksempel kan nævnes, at der for at udvide indikationerne for ranitidine-tabletter til også at omfatte behandling af sår på tolvfingertarmen blev indsamlet resultater af kliniske forsøg med over 2 200 patienter til en samlet direkte udgift, der anslås til 1 326 000 GBP.

27. Den 31. juli 1992 indgav Generics ansøgning om markedsføringstilladelse for ranitidine-tabletter på 150 mg og 300 mg i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 8, andet afsnit, litra a), nr. iii), i direktiv 65/65. MCA meddelte Generics, at myndigheden ikke kunne tage stilling til virksomhedens ansøgning, før den havde foretaget en fornyet undersøgelse af, hvordan den påberåbte bestemmelse skulle fortolkes.

28. Herefter anlagde Generics en sag (den samme som den, selskabet havde anlagt vedrørende captopril), der førte til, at parterne sluttede et forlig svarende til det, som MCA og Generics tidligere havde sluttet vedrørende captopril.

I en skrivelse dateret 7. april 1995 angav sagsøgte, hvilke indikationer for ranitidine den ville meddele Generics markedsføringstilladelse for:

»Behandling af sår på tolvfingertarmen, godartet mavesår, post-operativt ulcus, betæn-

15 — De relevante tilladelser, som tidligere var blevet meddelt Glaxo til markedsføring af ranitidine inden for Det Forenede Kongerige, er følgende:

Datoen for tilladelsen eller ændringen for Zantac tabletter i Det Forenede Kongerige	*Datoen for den første tilladelse eller ændring i EF*	*Landet for den første tilladelse eller ændring i EF*	*Den generelle karakter af tilladelsen eller ændringen i Det Forenede Kongerige*
10.06.87	10.06.87	Det Forenede Kongerige	Behandling af kronisk fordøjelsesbesvær i perioder
30.10.87	30.10.87	Det Forenede Kongerige	300 mg/daglig ved behandlingen af reflux øsofagitis (betændelse i spiserøret på grund af opstød)
23.05.89	23.05.89	Det Forenede Kongerige	Behandling af godartede mavesår på tolvfingertarmen som følge af NSAID-behandling [ikke-steroid medicin mod betændelse]
12.02.90	28.07.89	Italien	300 mg/2 dage sår på tolvfingertarmen
12.02.90	12.02.90	Det Forenede Kongerige	300 mg/4 dage for behandling af svær betændelse i spiserøret
19.07.91	08.05.91	Danmark	Forebyggelse af sår på tolvfingertarmen som følge af NSAID-behandling
05.03.92	05.03.92	Det Forenede Kongerige	150 mg/4 dage for middelsvær/svær betændelse i spiserøret
05.03.92	05.03.92	Det Forenede Kongerige	Forhøjelse af den pædiatriske dosis for mavesår
08.09.93	12.11.92	Italien	Langtidsbehandling af helbredt betændelse i spiserøret
25.10.94	25.10.94	Det Forenede Kongerige	Behandling af sår på tolvfingertarmen som følge af *Heliobacter pylori*
06.11.95	10.02.94	Spanien	Symptombehandling af maveopstød i spiserøret (GORD)

delse i spiserøret på grund af opstød, Zollinger-Ellisons sygdom og følgende situationer, hvor det er ønskeligt at begrænse mavesekret og syreproduktion: forebyggelse af blødning i fordøjelseskanalen som følge af stressbetinget mavesår hos alvorligt syge patienter, forebyggelse af tilbagevendende blødning hos patienter med blødende mavesår samt før almindelig narkose hos patienter, for hvem der er risiko for indånding af mavesyre (Mendelson's syndrom), navnlig gravide patienter med fødselsveer.«

Disse indikationer svarer til dem, der fandtes på datadokumentet for ranitidine i Det Forenede Kongerige i årene 1984-1985 til 1988-1989.

29. Den 29. september 1995 anlagde Generics endnu en sag (den samme som den, selskabet havde anlagt vedrørende captopril) om MCA's afslag på at meddele Generics markedsføringstilladelse for indikationer, som ikke havde været godkendt i Fællesskabet i mindst ti år.

MCA bekræftede over for Generics, at den opfattelse, som myndigheden havde givet udtryk for i sin skrivelse af 20. oktober 1995, indebar, at alle Generics' ansøgninger vedrørende ranitidine nu kunne behandles efter artikel 4, stk. 2, nr. 8, andet afsnit, litra a), nr. iii), i direktiv 65/65. Generics ændrede følgelig sin stævning, således at alle henvisninger til ranitidine udgik.

30. Den 16. august 1996 anlagde Glaxo sag vedrørende MCA's afgørelse om uden Glaxo's samtykke at meddele efterfølgende ansøgere markedsføringstilladelse i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 8, i direktiv 65/65 for kliniske indikationer og anbefalede doser og doseringsintervaller for ranitidine-tabletter, som var blevet godkendt i Fællesskabet inden for rammerne af tidligere tilladelser, som mindre end ti år før var blevet udstedt på grundlag af data indgivet af Glaxo.

31. High Court har fundet, at det for at løse de tre tvister vedrørende henholdsvis captopril, aciclovir og ranitidine, som verserer for den, er nødvendigt at forelægge Domstolen følgende fem spørgsmål til præjudiciel afgørelse:

»1) a) Hvorledes skal 'i det væsentlige svarer til' forstås i artikel 4, nr. 8, litra a), nr. iii), i Rådets direktiv 65/65/EØF (som ændret)? Navnlig spørges: Når det i denne forbindelse søges fastslået, at et lægemiddel (produkt B) i det væsentlige svarer til et lægemiddel, der har været godkendt

inden for Fællesskabet i seks eller ti år i henhold til gældende fællesskabsbestemmelser (produkt A), under henvisning til hvilke fysiske kendetegn eller egenskaber ved de pågældende lægemidler skal dette spørgsmål da afgøres?

b) Har den kompetente myndighed i en medlemsstat et skøn ved fastsættelsen af de kriterier, hvorefter det skal afgøres, om produkt B i det væsentlige svarer til produkt A, og i bekræftende fald i hvilket omfang?

2) Kan produkt B godkendes i henhold til artikel 4, nr. 8, litra a), nr. iii), i direktiv 65/65/EØF (som ændret) vedrørende:

a) alle de indikationer, for hvilke produkt A aktuelt er godkendt i den pågældende medlemsstat på tidspunktet for ansøgningen vedrørende produkt B, eller

b) kun de indikationer, for hvilke produkt A har været godkendt i EU i henhold til gældende fællesskabsbestemmelser i seks eller ti år, eller

c) kun:

1) de indikationer, for hvilke produkt A har været godkendt i EU i henhold til gældende fællesskabsbestemmelser i seks eller ti år, og

2) de indikationer, for hvilke produkt A har været godkendt i en kortere periode, og for hvilke der ikke krævedes en ny ansøgning efter bestemmelserne i bilag II til forordning (EF) nr. 541/95, eller (alt efter omstændighederne) en sådan ansøgning ikke ville have været nødvendig, hvis den nævnte forordning havde været gældende på det tidspunkt, da den omhandlede indikation blev tilføjet som en ændring af en eksisterende tilladelse, eller

d) en anden gruppe indikationer og i så fald hvilken?

3) Kan produkt B godkendes i henhold til artikel 4, nr. 8, litra a), nr. iii), i direktiv 65/65/EØF (som ændret) vedrørende:

a) alle doseringsformer og/eller doser og/eller doseringsintervaller, med hensyn til hvilke produkt A aktuelt er godkendt i den pågældende med-

lemsstat på tidspunktet for ansøgningen vedrørende produkt B, eller

b) kun de doseringsformer og/eller doseringer og/eller doseringsintervaller, med hensyn til hvilke produkt A har været godkendt i EU i henhold til gældende fællesskabsbestemmelser i seks eller ti år, eller

c) kun:

1) de doseringsformer og/eller doser og/eller doseringsintervaller, med hensyn til hvilke produkt A har været godkendt i EU i henhold til gældende fællesskabsbestemmelser i seks eller ti år, og

2) de doseringsformer og/eller doser og/eller doseringsintervaller, med hensyn til hvilke produkt A har været godkendt i en kortere periode, og med hensyn til hvilke der ikke krævedes en ansøgning om meddelelse af en ny markedsføringstilladelse efter bestemmelserne i bilag II til forordning (EF) nr. 541/95, eller (alt efter omstændighederne) en sådan ansøgning ikke ville have været nødvendig, hvis den nævnte forordning havde været gældende på det tidspunkt, da den omhandlede doseringsform og/eller dosis og/eller doseringsinterval blev tilføjet som en ændring af en eksisterende tilladelse, eller

d) en anden gruppe doseringsformer og/eller doser og/eller doseringsintervaller og i så fald hvilken?

4) Gør det nogen forskel for svaret på spørgsmål 2 og/eller 3, om de oprindelige eller forenklede ansøgninger om markedsføringstilladelser blev indgivet før den 16. marts 1995, som er den dato, hvor Kommissionens forordning (EF) nr. 541/95 trådte i kraft?

5) Under hensyn til svarene på spørgsmål 1-4 spørges, om artikel 4, nr. 8, litra a), nr. iii), er ugyldig som stridende mod princippet om beskyttelse af produktudvikling og/eller forbuddet mod forskelsbehandling og/eller proportionalitetsprincippet og/eller princippet om beskyttelse af ejendomsretten?«

Første spørgsmål

32. High Court anmoder i sit første præjudicielle spørgsmål Domstolen om at klarlægge, efter hvilke kriterier det skal afgøres, om to lægemidler »i det væsentlige svarer til« hinanden ved anvendelsen af artikel 4, stk. 2, nr. 8, andet afsnit, litra a), nr. iii), i direktiv 65/65, og at fastslå, om de nationale myndigheder, som er kompetente til at udstede markedsføringstilladelser, har et skøn ved fastsættelsen af disse kriterier.

33. Glaxo og Wellcome gør gældende, at et lægemiddel kun i det væsentlige svarer til et andet, som har været godkendt i Fællesskabet i mindst ti år, hvis de to produkters kendetegn, herunder de terapeutiske indikationer og doseringsintervallerne, er enten identiske eller så sammenlignelige, at resultaterne af de farmakologiske, toksikologiske og kliniske forsøg kan gælde uden forskel for dem begge. Squibb har anført, at to lægemidler i det væsentlige svarer til hinanden, når de udviser sådanne egenskaber som omhandlet i artikel 4a i direktiv 65/65, at de kompetente nationale myndigheder kan udstede markedsføringstilladelse for det generiske lægemiddel ved direkte ekstrapolation fra de data, der blev fremlagt, da der blev ansøgt om markedsføringstilladelse for det oprindelige lægemiddel.

34. Generics, Kommissionen og den franske, den danske og Det Forenede Kongeriges regering har anført, at to lægemidler i det væsentlige svarer til hinanden, når de har samme kvalitative og kvantitative sammensætning med hensyn til aktive stoffer, når deres dispenseringsform er den samme, og når, om nødvendigt, bioækvivalensen mellem dem er fastslået ved passende undersøgelser af biotilgængeligheden.

35. Sidstnævnte fortolkning af udtrykket »i det væsentlige svarer til« er efter min mening den rigtige. Min opfattelse hviler på følgende grunde.

36. Begrebet »lægemidler, som i det væsentlige svarer til hinanden« defineres ikke i direktiv 65/65. Ved fortolkningen af det kan man imidlertid med fordel henholde sig til Rådets mødeprotokol for det møde i december 1986, hvorpå direktiv 87/21 blev vedtaget. Den indeholder følgende definition af udtrykket »i det væsentlige svarer til«:

»... den samme kvalitative og kvantitative sammensætning med hensyn til aktive stoffer, den samme dispenseringsform, samt, om nødvendigt, at bioækvivalensen med det første produkt er fastslået ved passende undersøgelser af biotilgængeligheden.«

37. De kriterier, der opregnes i Rådets mødeprotokol, er efter min opfattelse tilstrækkelige til at afgøre, om to lægemidler i det væsentlige svarer til hinanden. Det drejer sig om følgende kriterier:

— Den kvalitative og kvantitative sammensætning med hensyn til aktive stoffer. Denne sammensætning beskrives klart i bilaget til direktiv 75/318, som ændret ved direktiv 91/507/EØF [16]. Om to lægemidler i det væsentlige svarer til hinanden, afhænger udelukkende af de aktive stoffer; hjælpestofferne og de stoffer, der indgår i lægemidlernes ydre skal, er ikke relevante.

— Dispenseringsformen, som defineres således i den fortegnelse over standardiserede termer, som Europarådet har udarbejdet i den europæiske farmakopés regi: »The *farmaceutical form* is the combination of the form in which a pharmaceutical product is presented by the manufacturer (*form of presentation*) and the form in which it is administered including the physical form (*form of administration*)« [17]. To lægemidler svarer i det væsentlige til hinanden, når leveringsformen (tabletter, opløsning til oral indtagelse som dråber, opløsning til injektion osv.) og administrationsmåden (oral, rektal, natal, gennem huden osv.) er den samme.

— Bioækvivalensen mellem de to lægemidler, der om nødvendigt er fastslået ved passende undersøgelser af biotilgængeligheden [18]. Ifølge bilaget til direktiv 75/318, 4. del, afsnit E, som ændret ved direktiv 91/507, skal der om fornødent foretages en biotilgængelighedsvurdering for at fastslå bioækvivalensen for lægemidler, der er nævnt i artikel 4, stk. 2, nr. 8, andet afsnit, litra a), nr. i), ii) og iii), i direktiv 65/65. Påvisningen af bioækvivalensen er almindeligvis den bedste måde til at fastslå, om to lægemidler, som indeholder de samme aktive stoffer, og som har den samme dispenseringsform, er terapeutisk ækvivalente, eftersom hjælpestofferne og fremstillingsmåden kan påvirke deres terapeutiske virkninger.

38. Det er disse tre kriterier, der må anvendes til at fastslå, om et lægemiddel i det væsentlige svarer til et andet, som allerede er godkendt i Fællesskabet, og om der følgelig

16 — Kommissionens direktiv 91/507/EØF af 19.7.1991 om ændring af bilaget til Rådets direktiv 75/318/EØF om tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om normer og forskrifter vedrørende analytiske, toksikologisk-farmakologiske og kliniske undersøgelser af lægemidler (EFT L 270, s. 32).

17 — Standard Terms, PharmaEuropa, særudgave, oktober 1996.

18 — Den »Vejledning for ansøgere om markedsføringstilladelse for lægemidler til human brug i Det Europæiske Fællesskabs medlemsstater«, der findes i 1996-udgaven af »EF-bestemmelser om lægemidler«, bind II, s. 505 og 506, indeholder følgende definitioner af begreberne biotilgængelighed og bioækvivalens: Ved biotilgængelighed forstås »den hastighed og grad, hvormed det aktive stof eller den terapeutiske del heraf absorberes fra en dispenseringsform og bliver tilgængeligt på det sted, hvor stoffet indgives. Stofferne er i de fleste tilfælde beregnet til at fremkalde en generel terapeutisk virkning, og det forhold, at der finder en udveksling sted mellem stoffet i den almindelige cirkulation og stoffet på indgivelsesstedet, gør det muligt at opstille en mere konkret definition på biotilgængelighed, nemlig: Den hastighed og grad, hvormed dispenseringsformen afgiver det aktive stof eller den terapeutiske del heraf til den almindelige cirkulation«. Bioækvivalens defineres i samme dokument således: »To lægemidler er bioækvivalente, når der er tale om ækvivalente eller alternative farmaceutiske produkter, og såfremt deres biotilgængelighed (grad og hastighed) efter indgivelsen i den samme molære dosis er ens i en sådan grad, at deres virkninger, såvel under hensyn til deres effektivitet som til deres sikkerhed, i det væsentlige er de samme.«

kan udstedes markedsføringstilladelse for det efter den forenklede procedure. Det er ikke afgørende for, om lægemidlerne i det væsentlige svarer til hinanden, at indikationerne, administrationsmåderne, doserne og doseringsintervallerne stemmer overens, idet en sådan overensstemmelse ville gøre lægemidlerne identiske og gøre det umuligt at benytte den forenklede procedure til at opnå markedsføringstilladelse for generiske lægemidler, hver gang indikationerne, administrationsmåderne, doserne og doseringsintervallerne for det oprindeligt udviklede lægemiddel blev ændret, om så blot i ubetydelig grad.

39. Hverken i artikel 1 eller artikel 4a i direktiv 65/65 kræves det, at indikationerne, administrationsmåderne og doseringsintervallerne anvendes som kriterier ved afgørelsen af, om to lægemidler i det væsentlige svarer til hinanden.

I direktivets artikel 1, stk. 2, defineres lægemidler således:

»Ethvert stof eller enhver sammensætning af stoffer, der betegnes som middel til helbredelse eller forebyggelse af sygdomme hos mennesker eller dyr.

Ethvert stof eller enhver sammensætning af stoffer, der er bestemt til at anvendes i eller på menneskers eller dyrs legemer med henblik på at stille en medicinsk diagnose eller at genoprette, forbedre eller påvirke legemsfunktioner hos mennesker eller dyr, anses ligeledes som lægemiddel.«

Domstolen har i sin praksis fastslået, at det såkaldte »betegnelses«-kriterium ikke blot tilsigter at omfatte de lægemidler, som har en virkelig terapeutisk eller medicinsk virkning, men også de varer, som ikke er tilstrækkeligt effektive, eller som ikke har den virkning, som forbrugerne med føje kan forvente i betragtning af deres betegnelse [19]. Ordet »betegnes« i artikel 1 kan derfor ikke fortolkes således, at indikationer indgår som et element i begrebet »lægemiddel«.

I artikel 4a i direktiv 65/65, som blev indføjet ved direktiv 83/570/EØF [20], fastlægges, hvilke oplysninger om lægemidlerne resuméet af deres egenskaber skal indeholde. Det skal bl.a. indeholde de terapeutiske indikationer, anvendelsesmåden og doseringen. At disse oplysninger medtages i resuméet af lægemidlernes egenskaber, betyder ikke, at de udgør elementer, der skal tages i betragtning ved afgørelsen af, om to lægemidler i det væsentlige svarer til hinanden, eftersom

19 — Jf. dom af 16.4.1991, sag C-112/89, Upjohn, Sml. I, s. 1703, præmis 16, og af 30.11.1983, sag 227/82, Van Bennekom, Sml. s. 3883, præmis 17.

20 — Rådets direktiv 83/570/EØF af 26.10.1983 om ændring af direktiv 65/65/EØF, 75/318/EØF og 75/319/EØF om tilnærmelse af lovgivningen om medicinske specialiteter (EFT L 332, s. 1).

formålet med resuméet er at give medlemsstaternes kompetente myndigheder nyttige oplysninger om lægemidlet, når det er blevet beskrevet. I intet tilfælde er resuméet en del af beskrivelsen af et lægemiddel.

40. I overensstemmelse med ovenstående betragtninger mener jeg, at to lægemidler i det væsentlige svarer til hinanden, når de har den samme kvalitative og kvantitative sammensætning med hensyn til aktive stoffer, når deres dispenseringsform er den samme, og når, om nødvendigt, bioækvivalensen mellem dem er fastslået ved passende undersøgelser af biotilgængeligheden.

Når disse tre objektive kriterier lægges til grund ved afgørelsen af, om to lægemidler i det væsentlige svarer til hinanden som omhandlet i artikel 4, stk. 2, nr. 8, andet afsnit, litra a), nr. iii), i direktiv 65/65, bliver det ved behandlingen af ansøgninger om markedsføringstilladelse for generiske lægemidler muligt at anvende den forenklede procedure på ensartet måde i hele Fællesskabet.

Desuden begrænser kriterierne det skøn, som medlemsstaternes kompetente myndigheder har, når de med henblik på eventuelt at udstede markedsføringstilladelse for et generisk lægemiddel på grundlag af den dokumentation, som det produktudviklende firma fremlagde, da det ansøgte om markedsføringstilladelse for det oprindelige lægemiddel, skal afgøre, om to lægemidler i det væsentlige svarer til hinanden. I øvrigt fremgår det klart af Domstolens praksis [21], at de kompetente myndigheder ikke har noget skøn, når de skal anvende de i artikel 4, stk. 2, nr. 8, andet afsnit, litra a), i direktiv 65/65 omhandlede undtagelser, som gør det muligt at udstede markedsføringstilladelse efter den forenklede procedure.

At indrømme medlemsstaternes kompetente myndigheder et skøn ved afgørelsen af, om to lægemidler i det væsentlige svarer til hinanden, ville også gøre det vanskeligere at anvende den procedure for gensidig anerkendelse af de af medlemsstaterne udstedte markedsføringstilladelser, som er indført ved direktiv 93/39.

Andet, tredje og fjerde spørgsmål

41. High Court anmoder i sit andet, tredje og fjerde præjudicielle spørgsmål Domstolen om at klarlægge, i hvilken udstrækning der kan udstedes markedsføringstilladelse for et generisk lægemiddel, som i det væsentlige svarer til et oprindeligt lægemiddel, der har

21 — Dommen i Scotia Pharmaceuticals-sagen, a.st., fodnote 8, præmis 24, og dom af 12.11.1996, sag C-201/94, Smith & Nephew og Primecrown, Sml. I, s. 5819, præmis 30.

været godkendt i Fællesskabet eller i en medlemsstat i mindst ti år.

High Court refererer i sine præjudicielle spørgsmål delvis de opfattelser, som de produktudviklende virksomheder, producenterne af generiske lægemidler og MCA har givet udtryk for.

De virksomheder, som har specialiseret sig i fremstilling af nyudviklede lægemidler, har anført, at markedsføringstilladelsen for et generisk lægemiddel, der i det væsentlige svarer til et oprindeligt lægemiddel, som er blevet godkendt i Fællesskabet eller i en medlemsstat, kun kan gælde for terapeutiske indikationer, administrationsmåder og doseringsintervaller, som har været godkendt i mindst ti år. Efter deres opfattelse må beskyttelsesperioden på ti år også gælde for alle nye indikationer for det oprindelige lægemiddel, som er blevet indført efter udstedelsen af den oprindelige markedsføringstilladelse for lægemidlet, og for hvilke den nævnte beskyttelsesperiode ikke er udløbet.

Virksomhederne, der fremstiller generiske lægemidler, har anført, at markedsføringstilladelsen for sådanne lægemidler skal omfatte alle de indikationer, administrationsmåder og doseringsintervaller, som indtil det tidspunkt, hvor der ansøges om markedsføringstilladelse for det generiske lægemiddel, er blevet godkendt for det i det væsentlige tilsvarende, oprindelige lægemiddel. Efter deres opfattelse bør de enkelte senere godkendte ændringer for de oprindelige lægemidler ikke være omfattet af beskyttelsesperioden på ti år.

MCA indtager et mellemstandpunkt, idet myndigheden har anført, at markedsføringstilladelser for generiske lægemidler bør omfatte alle de terapeutiske indikationer, som er godkendt for det i det væsentlige tilsvarende oprindelige lægemiddel, dvs. såvel de første indikationer som de senere indførte, for hvilke ti års-perioden ikke er udløbet, medmindre de pågældende senere ændringer repræsenterer en fornyelse af stor terapeutisk betydning. En fornyelse er efter MCA's opfattelse af stor terapeutisk betydning, når den i henhold til bilag II til direktiv 541/95 indebærer, at der skal indgives en ny ansøgning om markedsføringstilladelse.

42. Ovennævnte divergerende opfattelser er opstået, fordi direktiv 65/65, som ændret ved direktiv 87/21, ikke indeholder noget direkte og klart svar på High Court's spørgsmål. Den fortolkning, der skal anlægges af artikel 4, stk. 2, nr. 8, andet afsnit, litra a), nr. iii), i direktiv 65/65, vil have betydelige økonomiske virkninger for salget af lægemidler i Fællesskabet og for udviklingen inden for medicinalindustrien som helhed.

43. Disse to omstændigheder nødvendiggør efter min mening en detaljeret undersøgelse af de forskellige formål, der søges opfyldt ved direktiv 65/65, som ændret ved direktiv 87/21 [22], således at man kan nå frem til den fortolkning af artikel 4, stk. 2, nr. 8, som bedst sikrer ligevægten mellem de pågældende formål.

Formålene med artikel 4, stk. 2, nr. 8, i direktiv 65/65

44. Ved artikel 4, stk. 2, nr. 8, andet afsnit, litra a), nr. iii), som blev indføjet i direktiv 65/65 ved direktiv 87/21, blev der indført en tredje fremgangsmåde for opnåelse af en markedsføringstilladelse for generiske lægemidler. Den består i en forenklet procedure, som gør det muligt for efterfølgende ansøgere at spare de forskningsomkostninger, der er forbundet med fremlæggelsen af resultater af farmakologiske, toksikologiske og kliniske forsøg. Sådanne forsøgsresultater er nemlig allerede blevet fremlagt af den produktudviklende virksomhed, da den ansøgte om markedsføringstilladelse for det oprindelige, i det væsentlige tilsvarende, lægemiddel. Den forenklede procedure er nu blevet den hyppigst benyttede med henblik på at opnå markedsføringstilladelse for generiske lægemidler, da de to andre muligheder (hvor der enten skal indhentes samtykke fra den virksomhed, som er indehavere af markedsføringstilladelsen for det oprindelige lægemiddel, eller henvises til faglitteratur) indebærer større vanskeligheder.

45. Ved anvendelsen af artikel 4, stk. 2, nr. 8, andet afsnit, litra a), nr. iii), i direktiv 65/65 skal der tages hensyn til følgende væsentlige interesser:

a) Beskyttelse af den offentlige sundhed

46. Direktiv 65/65 og alle senere bestemmelser, som har ændret eller udbygget dette direktiv, har som hovedformål at beskytte den offentlige sundhed [23]. Det vigtigste af de instrumenter til gennemførelse af dette formål, som de kompetente nationale myndigheder råder over, er den kontrolmekanisme, der består i, at et lægemiddel ikke kan markedsføres, før de har udstedt en markedsføringstilladelse for det. Det hedder således i første betragtning til direktiv 87/21:

»I artikel 4, stk. 2, nr. 8, i direktiv 65/65/EØF ... senest ændret ved direktiv 83/570/EØF ... bestemmes det, at der kan anvendes forskellige bevismidler for en farmaceutisk specialitets uskadelighed og effektivitet i forbindelse med en ansøgning om

22 — Jf. generaladvokat Léger's forslag til afgørelse i den i fodnote 8 nævnte Scotia Pharmaceuticals-sag, punkt 9 ff.

23 — Første betragtning til direktiv 65/65.

tilladelse til markedsføring alt efter det pågældende lægemiddels objektive situation.«

47. Ifølge Domstolens praksis [24] er den ved artikel 4, stk. 2, nr. 8, i direktiv 65/65 indførte forenklede procedure for ansøgning om markedsføringstilladelse ikke uforenelig med det formål at beskytte den offentlige sundhed, idet den blot tilsigter at afkorte forberedelsesperioden for sådanne ansøgninger uden på nogen måde at opbløde de krav til sikkerhed og effektivitet, som de farmaceutiske specialiteter skal opfylde.

48. Det er også hensynet til beskyttelse af den offentlige sundhed, der ligger bag artikel 4, stk. 2, nr. 8, andet afsnit, litra a), nr. iii), sidste afsnit, i direktiv 65/65, hvorefter virksomheder, der fremstiller generiske lægemidler, skal forelægge resultater af farmakologiske, toksikologiske og kliniske forsøg, når de ansøger om markedsføringstilladelse for specialiteter, som er bestemt til andre terapeutiske formål, eller som skal indgives på anden måde eller i anden dosering end de måder eller doseringer, som er godkendt for det i det væsentlige tilsvarende oprindelige lægemiddel, der har været i handelen i Fællesskabet i over seks eller ti år.

24 — Scotia Pharmaceuticals-dommen, a.st., præmis 17.

49. Endelig gør jeg opmærksom på, at beskyttelsen af den offentlige sundhed ikke er til hinder for, at en markedsføringstilladelse for generiske lægemidler udvides til at omfatte alle indikationer, administrationsmåder og doseringsintervaller, som på tidspunktetet for udstedelsen af tilladelsen er blevet godkendt for de oprindelige lægemidler.

b) Beskyttelse af forskning og produktudvikling på lægemiddelområdet

50. Forskningens betydning for lægelige fornyelser blev fremhævet af mange af renæssancens forskere [25]. De pegede på, hvilken rolle tiden havde spillet for opdagelsen ikke alene af nye helbredelsesmidler, men også af andre terapeutiske egenskaber end de indtil da kendte. Fremskridtstanken er uadskilleligt forbundet med de videnskabelige landvindinger på sundhedsområdet.

25 — N. Monardes fremhæver i indledningen til *La Historia medicinal de las cosas que se traen de nuestras Indias Occidentales (1565, 1574)*, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 1989, at der »er meget i forskellige dele af verden, som man ikke tidligere har vidst noget om, og som først for nylig er blevet kendt. Tiden, som bringer alting for en dag, har givet os kendskab til det« (s. 92 og 93). I kapitlet om »dragetræets blod«, som man brugte til at behandle mavelidelser og styrke gummerne, omtaler forfatteren »de tusind dumheder«, som de gamle grækere, romere og arabere spredte, og som kun det, som »tiden, altings opdager, har løftet sløret for og lært os«, har gjort det muligt at bortmane (s. 218 og 219).

Produktudviklende medicinalfirmaer foretager betydelige investeringer i forskning i og udvikling af nye lægemidler. På dette område er produktudvikling en uomgængelig nødvendighed for at opretholde en levedygtig medicinalindustri i Fællesskabet. Derfor hedder det i anden betragtning til direktiv 65/65, at målet om beskyttelse af den offentlige sundhed skal nås med midler, som ikke kan hæmme udviklingen af medicinalindustrien. På samme måde hedder det i anden betragtning til direktiv 87/21, at det i endnu højere grad må præciseres, i hvilke tilfælde den forenklede procedure kan benyttes, »... idet det dog bør undgås, at produktudviklende virksomheder bringes i en ugunstig situation«.

51. I Kommissionens forarbejder til direktiv 87/21 [26] anføres det klart, at et af de tilsigtede formål er at beskytte forskningen og produktudviklingen på det farmaceutiske område. Kommissionen peger på de omkostninger, de produktudviklende virksomheder må afholde for at opnå den første markedsføringstilladelse for et lægemiddel, og nævner, at nogle nationale myndigheder gør det for let for virksomheder, der fremstiller generiske lægemidler, at benytte den forenklede procedure ved at lade dem henvise til faglitteratur, når de ansøger om markedsføringstilladelse. Denne praksis har efter Kommissionens opfattelse været til skade for de produktudviklende virksomheder, som er indehavere af markedsføringstilladelsen for det oprindelige lægemiddel.

52. Den beskyttelsesperiode på seks eller ti år, som er indført for markedsføringstilladelser for oprindelige lægemidler, har netop til formål at beskytte de produktudviklende virksomheders interesser og styrke forskningen inden for medicinalsektoren. Endvidere blev der ved direktiv 87/21 udtrykkelig indføjet det princip i artikel 4, stk. 2, nr. 8, i direktiv 65/65, at adgangen til at benytte den forenklede procedure er betinget af, at det ikke undergraver beskyttelsen af den industrielle og kommercielle ejendomsret.

53. Produktudviklingen på det farmaceutiske område er også beskyttet af andre fællesskabsbestemmelser samt af nationale og internationale bestemmelser om beskyttelse af intellektuel ejendomsret, navnlig bestemmelserne om patenter [27].

Ifølge artikel 52, stk. 4, i Münchenkonventionen af 5. oktober 1973 om meddelelse af europæiske patenter er fremgangsmåder til kirurgisk eller terapeutisk behandling af mennesker eller dyr og diagnostiske fremgangsmåder, der anvendes på mennesker eller dyr, ikke patenterbare. Til gengæld tillader artikel 54, stk. 5, at der meddeles patent for stoffer bestemt til fremstilling af lægemidler, således at disse kan være omfattet af den beskyttelsesperiode på 20 år, der er fastsat i konventionen. En lignende udvikling er slået igennem i medlemsstaternes nationale lovgivninger, hvori der er

26 — KOM(84) endelig udg. af 25.9.1984, punkt 14 og 15.

27 — Jf. P. Leardini: »Brevets«, *Joly communautaire*, Paris, december 1997.

åbnet mulighed for at udstede patent for lægemidler [28].

Inden for fællesskabsretten er der ved forordning (EØF) nr. 1768/92 [29] blevet indført et supplerende beskyttelsescertifikat, som skal yde kompensation for den tid, der går, fra der indgives patentansøgning for et lægemiddel, til der udstedes markedsføringstilladelse for det [30].

54. For at beskytte den farmaceutiske produktudvikling og forskning bør beskyttelsesperioden på seks eller ti år efter min opfattelse gælde for alle nye indikationer af stor terapeutisk betydning, som er blevet godkendt for det oprindelige lægemiddel, der i det væsentlige svarer til et generisk lægemiddel.

c) Kravet om ikke at gentage afprøvning på mennesker eller dyr

55. Det hedder i fjerde betragtning i direktiv 87/21, at »det er et alment krav, at afprøvning på mennesker eller dyr ikke gentages, medmindre det er bydende nødvendigt«. Det er en fast regel i fællesskabsretten, at gentagelse af afprøvning på mennesker eller dyr, som ikke er strengt nødvendig, skal begrænses [31]. Det er kun logisk, at denne regel også afspejles i den forenklede procedure for ansøgning om markedsføringstilladelser for generiske lægemidler. Når den produktudviklende virksomhed har gennemført de forsøg, der kræves for at opnå markedsføringstilladelse for et oprindeligt lægemiddel, er det unødvendigt at gentage de samme forsøg, for at der kan udstedes markedsføringstilladelse for et i det væsentlige tilsvarende generisk lægemiddel.

56. For så vidt angår nye terapeutiske indikationer, administrationsmåder og doseringsintervaller, som har været godkendt for oprindelige lægemidler i mindre end seks eller ti år, følger det af reglen om, at gentagelse af afprøvning på mennesker eller dyr skal undgås, at markedsføringstilladelser for generiske lægemidler gøres så omfattende som muligt, således at de omfatter alle indikationer, administrationsmåder og doseringsintervaller for det oprindelige lægemiddel, selv om de har været godkendt i mindre end seks eller ti år.

28 — Den aktuelle situation beskrives i generaladvokat Fennelly's forslag til afgørelse i forbindelse med dom af 6.6.1996, forenede sager C-267/95 og C-268/95, Merck og Beecham, Sml. I, s. 6285, punkt 75-87.

29 — Rådets forordning (EØF) nr. 1768/92 af 18.6.1992 om indførelse af et supplerende beskyttelsescertifikat for lægemidler (EFT L 182, s. 1).

30 — Domstolen har bl.a. fortolket forordningen i dom af 13.7.1995, sag C-350/92, Spanien mod Rådet, Sml. I, s. 1985, af 23.1.1997, sag C-181/95, Biogen, Sml. I, s. 357, og af 12.6.1997, sag C-110/95, Yamanouchi Pharmaceutical, Sml. I, s. 3251.

31 — Jf. Rådets direktiv 86/609/EØF af 24.11.1986 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om beskyttelse af dyr, der anvendes til forsøg og andre videnskabelige formål (EFT L 358, s. 1).

Omfanget af markedsføringstilladelsen for generiske lægemidler

57. Når de forskellige formål med anvendelsen af artikel 4, stk. 2, nr. 8, andet afsnit, litra a), nr. iii), i direktiv 65/65 er vanskelige at forene, er grunden den, at de hver for sig berettiger en forskellig fortolkning af denne bestemmelse. Ikke desto mindre mener jeg, at man bedst tilgodeser de interesser, der gør sig gældende ved anvendelsen af den forenklede procedure med henblik på at opnå en markedsføringstilladelse for generiske lægemidler, hvis man fortolker bestemmelsen på den måde, jeg foreslår i det følgende.

Ansøgninger om markedsføringstilladelse for generiske lægemidler, der indgives i henhold til denne bestemmelse, omfatter alle de på ansøgningstidspunktet godkendte indikationer, administrationsmåder og doseringsintervaller for de oprindelige, i det væsentlige tilsvarende, lægemidler, som har været i handelen i Fællesskabet i mindst seks eller ti år. Nye indikationer for oprindelige lægemidler, som har været godkendt i mindre end seks eller ti år, er dog også omfattet af beskyttelsesperioden på seks eller ti år, hvis de udgør terapeutiske fornyelser af stor betydning. Nye administrationsmåder og doseringsintervaller for oprindelige lægemidler udgør ikke terapeutiske fornyelser, som opfylder dette kriterium, og er derfor ikke omfattet af den nævnte beskyttelsesperiode.

58. Denne fortolkning af artikel 4, stk. 2, nr. 8, andet afsnit, litra a), nr. iii), i direktiv 65/65, som i alt væsentligt også svarer til den, som Kommissionen går ind for, opfylder kravet om beskyttelse af den offentlige sundhed, fordi de resultater af farmakologiske, toksikologiske og kliniske forsøg, som den produktudviklende virksomhed fremlagde, da den ansøgte om den første markedsføringstilladelse for det oprindelige lægemiddel, frembyder sådanne garantier, at markedsføringstilladelsen for et generisk lægemiddel kan udvides til også at omfatte nye, i terapeutisk henseende mindre betydningsfulde indikationer samt nye administrationsmåder og doseringsintervaller for det oprindelige lægemiddel. Desuden skal den dokumentation og de rapporter, som efterfølgende ansøgere skal fremlægge, være udarbejdet af sagkyndige, der besidder de i direktiv 75/318 og 75/319 krævede tekniske eller faglige kvalifikationer.

Endvidere kan det kun bidrage til beskyttelsen af den offentlige sundhed, at et generisk lægemiddel markedsføres under henvisning til alle de terapeutiske indikationer, administrationsmåder og doseringsintervaller, som de kompetente myndigheder har godkendt for de i det væsentlige tilsvarende oprindelige lægemidler. På den måde kan det sikres, at der opnås størst muligt terapeutisk udbytte af det generiske lægemiddel.

Endelig hindrer den fortolkning, som jeg foreslår, at produktudviklende virksomheder, der er blevet meddelt markedsføringstilladelse for et oprindeligt lægemiddel, anlægger en obstruerende strategi over for i det

væsentlige tilsvarende generiske lægemidler. En sådan strategi kunne bestå i med regelmæssige mellemrum at ansøge om tilladelse for nye terapeutiske indikationer, administrationsmåder og doseringsintervaller for at forlænge beskyttelsesperioden på seks eller ti år og dermed gøre det vanskeligere at bringe generiske lægemidler på markedet. Sådanne foranstaltninger ville være i strid med den frie bevægelighed for lægemidler i Fællesskabet og hæmme den frie konkurrence inden for medicinalsektoren uden på nogen måde at højne beskyttelsen af den offentlige sundhed.

59. Den fortolkning, som jeg foreslår, er desuden i fuld overensstemmelse med reglen om, at gentagelse af afprøvning på mennesker eller dyr, som ikke er strengt nødvendig, skal undgås. De forsøg, som de produktudviklende virksomheder har gennemført, yder nemlig sikkerhed for de nye terapeutiske indikationer, administrationsmåder og doseringsintervaller, som er godkendt for de oprindelige lægemidler. Det er ikke ønskeligt, at de gentages, blot fordi der ikke er gået seks eller ti år fra det tidspunkt, hvor de pågældende ændringer blev godkendt.

60. Endelig indebærer min fortolkning af artikel 4, stk. 2, nr. 8, andet afsnit, litra a), nr. iii), i direktiv 65/65 et passende stort incitament til farmaceutisk produktudvikling og forskning samt en passende beskyttelse af de produktudviklende virksomheders industrielle og kommercielle ejendomsret.

Når der meddeles indehaveren af markedsføringstilladelsen for det oprindelige lægemiddel tilladelse for nye administrationsmåder og doseringsintervaller, er det for den pågældende virksomhed unødvendigt at gennemføre en særlig forskning, som er berettiget til en specifik beskyttelse, hvis ændringerne kun har krævet produktudvikling af begrænset betydning. Denne betragtning gælder også for nye terapeutiske indikationer for det oprindelige lægemiddel, som ligger i forlængelse af de tidligere godkendte indikationer.

En betydningsfuld produktudvikling foreligger efter min opfattelse kun, når der til den virksomhed, som er indehaver af markedsføringstilladelsen for det oprindelige lægemiddel, senere meddeles tilladelse for en ny indikation, som er af stor terapeutisk betydning. For at beskytte den produktudvikling, som medicinalvirksomheden har gennemført, og gøre det muligt for den at afskrive de betydelige investeringer, som en betydningsfuld produktudvikling almindeligvis kræver, bør den nye indikation i sådanne tilfælde være omfattet af beskyttelsesperioden på seks eller ti år. En ny indikation af stor terapeutisk betydning kræver normalt, at der gennemføres nye farmakologiske, toksikologiske og kliniske forsøg af et omfang svarende til dem, som er nødvendige for at opnå markedsføringstilladelse for et nyt lægemiddel.

61. For at ovennævnte fortolkning af artikel 4, stk. 2, nr. 8, andet afsnit, litra a), nr. iii), i direktiv 65/65 kan anvendes, må der

fastlægges kriterier, der gør det muligt at fastslå, hvilke nye indikationer for det oprindelige lægemiddel repræsenterer fornyelser af stor betydning, som er berettiget til supplerende beskyttelse.

62. For at fastslå, hvornår en ny terapeutisk indikation er af stor betydning, har MCA ladet sig lede af forordning nr. 541/95. Kommissionen, Glaxo, Wellcome, Squibb, Generics samt den svenske og den danske regering finder ikke, at denne forordning kan anvendes.

Efter min mening indeholder forordning nr. 541/95 ikke kriterier, der gør det muligt at fastslå, om en ny terapeutisk indikation for et oprindeligt lægemiddel repræsenterer en fornyelse af stor betydning. Forordningen fastsætter regler vedrørende fremgangsmåder og supplerer blot de bestemmelser i artikel 7 og 7a i direktiv 65/65, som ændret ved direktiv 93/39, der vedrører fremgangsmåderne for gensidig anerkendelse af de markedsføringstilladelser for lægemidler, som udstedes af medlemsstaternes kompetente myndigheder. Forordning nr. 541/95 udvider anvendelsesområdet for bestemmelserne om gensidig anerkendelse af markedsføringstilladelser for lægemidler til også at omfatte ændringer af betingelserne i sådanne tilladelser. Forordningen indfører en sondring mellem mindre og større ændringer. De sidstnævnte, der opregnes i bilag II til forordningen, er sådanne, som medfører så grundlæggende ændringer i betingelserne i den pågældende markedsføringstilladelse, at det kræver indgivelse af en ny ansøgning om tilladelse.

Der er intet grundlag for MCA's sidestilling af sådanne større ændringer og de nye indikationer af stor terapeutisk betydning, for hvilke der i henhold til artikel 4, stk. 2, nr. 8, andet afsnit, litra a), nr. iii), i direktiv 65/65 skal ydes en supplerende beskyttelse. For det første bestemmes det i bilag II til forordning nr. 541/95: »Dette bilag er med forbehold af bestemmelserne i artikel 4 i direktiv 65/65/EØF ...« For det andet er terapeutisk fornyelse ikke en faktor, der er relevant for afgørelsen af, om ændringerne er større eller mindre. Endelig er forordningen af rent formel karakter, idet den indskrænker sig til at harmonisere de administrative procedurer for ændring af betingelserne i markedsføringstilladelser. Denne rent formelle karakter gør forordningen uanvendelig til at fastslå, hvilke grundlæggende betingelser der skal være opfyldt, for at der kan udstedes markedsføringstilladelse for generiske lægemidler i henhold til den forenklede procedure.

63. Efter min opfattelse er det de nationale myndigheder, der i hvert enkelt konkret tilfælde skal afgøre, om en ny indikation for et oprindeligt lægemiddel, som har været godkendt i mindst seks eller ti år, udgør en terapeutisk fornyelse af stor betydning, som er berettiget til supplerende beskyttelse mod markedsføring af et i det væsentlige tilsvarende generisk lægemiddel. Ved afgørelsen

af, om dette er tilfældet, bør medlemsstaternes kompetente myndigheder, som nævnt af Kommissionen, navnlig lægge følgende kriterier til grund:

— Om der for den nye indikation kan udstedes en EF-markedsføringstilladelse i henhold til del B, tredje led, i bilaget til forordning nr. 2309/93; dertil kræves, at det kan dokumenteres, at Det Europæiske Agentur for Lægemiddelvurdering har anerkendt, at den er af betydelig terapeutisk interesse.

— Om den nye terapeutiske indikation kan patenteres [32] i henhold til Münchenkonventionen eller en medlemsstats nationale lovgivning. Hvis de første terapeutiske indikationer for et oprindeligt lægemiddel kan patenteres, kan senere terapeutiske indikationer også patenteres, forudsat at de udgør fornyelser, som er resultatet af produktudvikling, og at de har en praktisk terapeutisk anvendelse. At en ny terapeutisk indikation for et oprindeligt lægemiddel kan patentbeskyttes, er et indicium for, at den repræsenterer en terapeutisk fornyelse, og patenterbarhed er derfor en omstændighed, der skal tages i betragtning ved afgørelsen af, om den er berettiget til supplerende beskyttelse mod markedsføring af et i det væsentlige tilsvarende generisk lægemiddel.

— Omfanget af de farmakologiske, toksikologiske og kliniske forsøg, som den produktudviklende virksomhed har gennemført i forbindelse med opdagelsen af den nye terapeutiske indikation for det oprindelige lægemiddel.

64. Disse kriterier vil gøre det muligt for de kompetente nationale myndigheder at foretage en tilstrækkeligt objektiv vurdering.

Femte spørgsmål

65. Det femte spørgsmål drejer sig om, hvorvidt artikel 4, stk. 2, nr. 8, andet afsnit, litra a), nr. iii), i direktiv 65/65 strider imod princippet om beskyttelse af produktudvikling, forbuddet mod forskelsbehandling samt proportionalitetsprincippet og princippet om beskyttelse af ejendomsretten.

66. High Court angiver ikke i forelæggelseskendelsen, hvorfor den mener, at bestemmelsen kan være uforenelig med de nævnte grundprincipper i fællesskabsretten og dermed ugyldig. Personlig kan jeg intet finde

32 — Domstolen behandlede i dom af 9.7.1997, sag C-316/95, Generics, Sml. I, s. 3929, forholdet mellem patenter og markedsføringstilladelser for lægemidler fra en anden synsvinkel.

i artikel 4, stk. 2, nr. 8, andet afsnit, litra a), nr. iii), i direktiv 65/65, som på nogen måde er uforeneligt med disse grundprincipper.

67. I Domstolens praksis er beskyttelse af produktudvikling ikke formelt blevet anerkendt som et grundprincip i fællesskabsretten. Beskyttelse af produktudvikling er et formål for fællesskabsbestemmelserne om markedsføring af lægemidler og omtales som sådan i forskellige EF-retsforskrifter [33]. Til gengæld har Domstolen i sin praksis flere gange fastslået princippet om forbud mod forskelsbehandling [34] og proportionalitetsprincippet [35].

Ved artikel 4, stk. 2, nr. 8, andet afsnit, litra a), nr. iii), i direktiv 65/65 indføres en forenklet procedure for ansøgning om markedsføringstilladelse for generiske lægemidler, som i det væsentlige svarer til oprindelige lægemidler, der har været i handelen i mindst seks eller ti år. Ifølge denne procedure kan efterfølgende ansøgere anvende resultaterne af de farmakologiske, toksikologiske og kliniske forsøg, som den produktudviklende virksomhed oprindelig fremlagde. Proceduren er i overensstemmelse med proportionalitetsprincippets krav, idet den er egnet til at sikre beskyttelsen af den offentlige sundhed, forhindre gentagelse af afprøvning på mennesker eller dyr og beskytte den farmaceutiske produktudvikling og forskning [36]. Endvidere fører den ikke til forskelsbehandling af produktudviklende virksomheder og virksomheder, der fremstiller generiske lægemidler, idet de førstnævntes nyskabelser er omfattet af en beskyttelsesperiode på seks eller ti år, der gør det muligt for virksomhederne at afskrive de investeringer, som de har foretaget i forskning i og udvikling af lægemidlerne, mens de sidstnævnte virksomheder kan markedsføre generiske lægemidler, der i det væsentlige svarer til de oprindelige lægemidler, ved at benytte en forenklet og mindre bekostelig procedure, hvorunder de kan drage nytte af resultaterne af den forskning, som de produktudviklende virksomheder har foretaget.

68. Med hensyn til ejendomsretten har Domstolen udtalt, at den er garanteret i Fællesskabets retsorden, men at den dog kan underkastes begrænsninger, forudsat at sådanne begrænsninger er i virkelig overensstemmelse med de formål, som Fællesskabet forfølger i almenhedens interesse, og ikke, når henses til det forfulgte formål, indebærer et uforholdsmæssigt og uacceptabelt indgreb, der krænker selve kernen af denne ret [37]. Det forhold, at virksomheder, der fremstiller generiske lægemidler, efter udløbet af beskyttelsesperioden på seks eller ti år anvender resultaterne af de farmakologiske, toksikologiske og kliniske forsøg, som de produktudviklende virksomheder fremlagde med henblik på at opnå markedsføringstilladelse for det oprindelige lægemiddel, udgør

33 — Jf. punkt 51-55 ovenfor.

34— Dom af 20.9.1988, sag 203/86, Spanien mod Rådet, Sml. s. 4563, præmis 14, og af 15.4.1997, sag C-22/94, Irish Farmers Association m.fl., Sml. I, s. 1809, præmis 34.

35 — Dom af 29.2.1996, forenede sager C-296/93 og C-307/93, Frankrig og Irland mod Kommissionen, Sml. I, s. 795, præmis 30, af 5.10.1994, sag C-280/93, Tyskland mod Rådet, Sml. I, s. 4973, præmis 90, og af 13.11.1990, sag 331/88, Fedesa m.fl., Sml. I, s. 4023, præmis 14.

36 — Jf. punkt 45-56 ovenfor.

37 — Dom af 13.7.1989, sag C-5/88, Wachauf, Sml. I, s. 2609, præmis 15, af 10.1.1992, sag C-177/90, Kühn, Sml. I, s. 35, præmis 16, og dommen i sagen Tyskland mod Rådet, a.st., fodnote 35, præmis 78.

ikke en uforholdsmæssig begrænsning, der krænker de produktudviklende virksomheders ejendomsret til disse resultater.

69. Jeg kan således intet finde, der rejser til tvivl om gyldigheden af artikel 4, stk. 2, nr. 8, andet afsnit, litra a), nr. iii), i direktiv 65/65.

Forslag til afgørelse

70. I overensstemmelse med det foregående foreslår jeg Domstolen, at den besvarer de præjudicielle spørgsmål på følgende måde:

»1) To lægemidler svarer i det væsentlige til hinanden, når de har den samme kvalitative og kvantitative sammensætning med hensyn til aktive stoffer, når deres dispenseringsform er den samme, og når, om nødvendigt, bioækvivalensen mellem de to lægemidler er fastslået ved passende undersøgelser af biotilgængeligheden.

2) Medlemsstaternes kompetente myndigheder har ved anvendelsen af artikel 4, stk. 2, nr. 8, andet afsnit, litra a), nr. iii), i Rådets direktiv 65/65/EØF af 26. januar 1965 om tilnærmelse af lovgivningen om farmaceutiske specialiteter ikke noget skøn ved afgørelsen af, om to lægemidler i det væsentlige svarer til hinanden.

3) Markedsføringstilladelser for generiske lægemidler omfatter alle de indikationer, administrationsmåder og doseringsintervaller, som på ansøgningstidspunktet er godkendt for det oprindelige, i det væsentlige tilsvarende, lægemiddel, som har været i handelen i Fællesskabet i mindst seks eller ti år. Nye indikationer for det oprindelige lægemiddel, som har været godkendt i mindre end seks eller ti år, er dog også omfattet af beskyttelsesperioden på seks eller ti år, hvis de udgør terapeutiske fornyelser af stor betydning.

4) Kommissionens forordning (EF) nr. 541/95 af 10. marts 1995 om behandling af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser, som er udstedt af

medlemsstaternes kompetente myndigheder, er ikke relevant for anvendelsen af artikel 4, stk. 2, nr. 8, andet afsnit, litra a), nr. iii), i direktiv 65/65.

5) Der er intet i denne sag, der kan rejse tvivl om gyldigheden af artikel 4, stk. 2, nr. 8, andet afsnit, litra a), nr. iii), i direktiv 65/65.«