FÖRSLAG TILL AVGÖRANDE AV GENERALADVOKAT DÁMASO RUIZ-JARABO COLOMER

föredraget den 22 januari 1998 *

1. High Court of Justice, Queen's Bench Division (nedan kallad High Court) har genom beslut av den 10 oktober 1996, som inkom till domstolens kansli den 22 november 1996, ställt flera frågor avseende tolkningen och giltigheten av artikel 4.8 andra stycket a iii i direktiv 65/65/EEG [1] i dess lydelse enligt direktiv 87/21/EEG. [2]

2. Dessa frågor hänför sig till användningen av det förenklade förfarandet för att erhålla ett försäljningstillstånd för ett generiskt läkemedel genom att hänvisa till den dokumentation som framlades av det innovativa läkemedelsföretaget för att erhålla tillstånd för originalläkemedlet. Närmare bestämt är det fråga om huruvida tillståndet för det generiska läkemedlet skall omfatta samtliga de indikationer och all den dosering för vilka tillståndet för originalläkemedlet fram till denna tidpunkt har gällt eller om det tvärtom är nödvändigt att tillämpa skyddstiden på tio år för originalläkemedlet även avseende nämnda läkemedelsindikationer och dosering, vilka har fått tillstånd senare.

Gemenskapsbestämmelser

3. Läkemedel [3] som är avsedda att användas av människor har en stor återverkan på folkhälsan varför det är viktigt att myndigheterna utövar en strikt kontroll över deras försäljning. För att gradvis avskaffa de hinder för fri rörlighet för läkemedel inom gemenskapen vilka följer av olikheter mellan de nationella kontrollsystemen har gemenskapsinstitutionerna antagit många regler för att harmonisera kontrollen över försäljningen av läkemedel.

* Originalspråk: spanska.

1 — Rådets direktiv 65/65/EEG av den 26 januari 1965 om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar och som gäller farmaceutiska specialiteter (EGT L 22, s. 369; svensk specialutgåva, område 13, volym 1, s. 67).

2 — Rådets direktiv 87/21/EEG av den 22 december 1986 om ändring av direktiv 65/65/EEG om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar och andra författningar och som gäller farmaceutiska specialiteter (EGT L 15, 1987, s. 36; svensk specialutgåva, område 13, volym 16, s. 93).

3 — Jag kommer att använda begreppen "läkemedel" och "farmaceutisk specialitet" i liktydig betydelse, även om begreppet läkemedel är mer omfattande än begreppet farmaceutisk specialitet. Det förstnämnda begreppet omfattar förutom industriellt framställda läkemedel och i synnerhet generiska läkemedel (det vill säga läkemedel som liknar redan befintliga produkter som inte längre skyddas genom patent) även farmaceutiska specialiteter (det vill säga läkemedel som framställs och saluförs under en särskild benämning och i särskilda förpackningar). Genom rådets direktiv 89/341/EEG av den 3 maj 1989 om ändring av direktiven 65/65/EEG, 75/318/EEG och 75/319/EEG om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar och som rör farmaceutiska specialiteter (EGT L 142, s. 11; svensk specialutgåva, område 13, volym 19, s. 9) har begreppet läkemedel ersatt begreppet farmaceutisk specialitet i samtliga gemenskapsregelverk avseende läkemedel som är avsedda att användas av människor.

4. Den huvudsakliga mekanismen för att kontrollera om ett läkemedel uppfyller de krav som följer av målet att skydda folkhälsan utgörs av försäljningstillståndet. Det finns två typer av tillstånd: gemenskapsgodkännande och nationella tillstånd.

Den 1 januari 1995 trädde de regler i kraft som föreskriver en möjlighet att erhålla gemenskapsgodkännande för försäljning som gäller i samtliga medlemsstater. Ett tillstånd av denna typ kan erhållas genom ett centraliserat förfarande som regleras i förordning (EEG) nr 2309/93 [4] där det föreskrivs ett gemenskapsgodkännande som skall meddelas av kommissionen och som grundas på undersökningar som skall företas av Europeiska läkemedelsmyndigheten som inrättades genom samma förordning.

Ett gemenskapsgodkännande har ett begränsat tillämpningsområde, eftersom det endast är obligatoriskt för högteknologiska läkemedel och frivilligt för läkemedel som innehåller nya aktiva substanser.

4 — Rådets förordning (EEG) nr 2309/93 av den 22 juli 1993 om gemenskapsförfaranden för godkännande för försäljning av och tillsyn över humanläkemedel och veterinär-medicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet (EGT L 214, s. 1; svensk specialutgåva, område 13, volym 24, s. 158).

5. De flesta läkemedel saluförs efter det att ett nationellt tillstånd har erhållits. Tillståndet är giltigt i staten i fråga. [5] Harmoniseringen av nationella regler avseende försäljningstillstånd för läkemedel inleddes genom direktiv 65/65 som med sina olika ändringar fortfarande utgör hörnstenen i gemenskapsbestämmelserna om läkemedel.

I artikel 3 i direktiv 65/65 föreskrivs att en farmaceutisk specialitet får saluföras i en medlemsstat endast om den ansvariga myndigheten i medlemsstaten meddelat godkännande för försäljning enligt detta direktiv.

Artikel 4 innehåller en förteckning över de uppgifter och den dokumentation som krävs för att försäljningstillstånd skall meddelas. Uppgifterna och dokumentationen har harmoniserats genom direktiv 75/318/EEG [6] och direktiv 75/319/EEG. [7] Enligt denna föreskrift kan den som ansöker om försäljningstillstånd för en farmaceutisk specialitet

5 — Ömsesidigt godkännande av nationella försäljningstillstånd har underlättats genom rådets direktiv 93/39/EEG av den 14 juni 1993 om ändring av direktiv 65/65/EEG, 75/318/EEG och 75/319/EEG avseende läkemedel (EGT L 214, s. 22; svensk specialutgåva, område 13, volym 24, s. 178).

6 — Rådets direktiv 75/318/EEG av den 20 maj 1975 om tillnärmning av medlemsstaternas lagstiftning om analytiska, farmakologiska, toxikologiska och kliniska normer och prövningsplaner för undersökning av farmaceutiska specialiteter (EGT L 147, s. 1; svensk specialutgåva, område 13, volym 4, s. 86).

7 — Rådets andra direktiv 75/319/EEG av den 20 maj 1975 om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar och som gäller farmaceutiska specialiteter (EGT L 147, s. 13; svensk specialutgåva, område 13, volym 4, s. 98).

som är avsedd att användas av människor använda sig av två olika förfaranden för handläggning av ansökan: det normala förfarandet och det förenklade förfarandet. Enligt det normala förfarandet skall sökanden, för att erhålla försäljningstillstånd, framlägga resultat av olika farmakologiska och toxikologiska undersökningar och kliniska prövningar, medan han på vissa villkor är befriad från denna skyldighet om hans ansökan handläggs enligt det förenklade förfarandet. Om det sistnämnda förfarandet tillämpas, sparar sökanden tid och pengar som krävs för att sammanställa utförliga kliniska och prekliniska data.

6. Artikel 4 i direktiv 65/65 ändrades genom direktiv 87/21 vad gäller användningen av det förenklade förfarandet. Syftet med denna ändring är enligt andra övervägandet i direktiv 87/21 att närmare precisera de fall där resultat av farmakologiska och toxikologiska undersökningar eller av kliniska prövningar inte behöver framläggas för att erhålla tillstånd till försäljning av en farmaceutisk specialitet som i allt väsentligt överensstämmer med en tillåten produkt och samtidigt säkerställa att innovativa företag inte åsamkas nackdelar. I fjärde övervägandet i direktivet påpekas att det finns allmänpolitiska skäl mot att upprepa tidigare undersökningar på människor eller djur om det inte finns några övergripande skäl att göra det. I enlighet med dessa målsättningar lyder artikel 4.8 andra stycket i direktiv 65/65 på följande sätt:

"För att få tillstånd att försälja en farmaceutisk specialitet enligt artikel 3 krävs att den som skall svara för försäljningen ansöker hos den ansvariga myndigheten i medlemsstaten.

Ansökan skall åtföljas av följande uppgifter och dokumentation:

...

8. Resultat av

— fysikaliskkemiska, biologiska eller mikrobiologiska undersökningar,

— farmakologiska och toxikologiska undersökningar,

— kliniska prövningar.

Dock skall med förbehåll för vad som gäller enligt lagstiftningen till skydd för industriell och kommersiell egendom

a) sökanden inte åläggas att lägga fram resultat av farmakologiska och toxikologiska undersökningar eller resultat av kliniska prövningar om han kan visa

i) antingen att den farmaceutiska specialiteten i allt väsentligt är jämförbar med en produkt som godkänts i det land som berörs av ansökan och att den person som ansvarar för försäljningen av den ursprungliga farmaceutiska specialiteten lämnat sitt medgivande till att de farmakologiska, toxikologiska och kliniska referenser som framlagts i den ursprungliga ansökan om försäljningstillstånd används som stöd för den aktuella ansökan,

ii) eller, genom utförliga referenser till publicerad vetenskaplig litteratur som framlagts i enlighet med artikel 1 andra stycket i direktiv 75/318/EEG, att beståndsdelen eller beståndsdelarna i den farmaceutiska specialiteten har en väletablerat medicinsk användning med erkänd effekt och en godtagbar säkerhetsmarginal,

iii) eller att den farmaceutiska specialiteten i allt väsentligt överensstämmer med en produkt som under minst sex år varit tillåten för försäljning inom gemenskapen i enlighet med gemenskapens gällande bestämmelser och som säljs inom den medlemsstat där ansökan inlämnats; denna period skall utsträckas till 10 år i fråga om högteknologiska specialiteter in den mening som avses i del A i bilagan till direktiv 87/22/EEG eller i fråga om ett läkemedel i den mening som avses i Del B i bilagan till samma direktiv, för vilken tillämpats den procedur som fastställts i dess artikel 2; vidare får en medlemsstat utsträcka denna period till 10 år genom ett enda beslut som innefattar alla de produkter som saluförs inom medlemsstatens territorium när den anser det nödvändigt med hänsyn till folkhälsan; det står medlemsstater fritt att inte tillämpa den angivna sexårsperioden efter det att ett patent som skyddar originalprodukten upphört att gälla.

När den farmaceutiska specialiteten är avsedd för ett annat terapeutiskt ändamål än det som angivits för den farmaceutiska specialiteten som försäljs eller om den är avsedd att administreras på annat sätt eller i andra doser, måste emellertid resultaten av lämpliga farmakologiska och toxikologiska undersökningar och/eller lämpliga kliniska prövningar läggas fram."

7. Denna bestämmelse, som infördes genom direktiv 87/21, gäller från och med den 1 juli

1987. Från och med den dagen får läkemedelsföretag använda sig av det förenklade förfarandet för att erhålla ett tillstånd som gör det möjligt för dem att saluföra ett läkemedel i de tre fall som behandlas i artikel 4.8 andra stycket a. I det första fallet krävs att det innovativa företag som har tillstånd för originalläkemedlet lämnar sitt medgivande, vilket är mycket svårt att uppnå för det företag som framställer det i allt väsentligt överensstämmande läkemedlet. I det andra fallet kan försäljningstillstånd erhållas genom utförliga referenser till publicerad vetenskaplig litteratur. De nationella myndigheterna har missbrukat denna möjlighet [8] och direktiv 87/21 strävar efter att återställa en situation där den möjligheten utgör ett undantag.

Det tredje fallet, som har gett upphov till förevarande tvist, ger ett företag, efter det att en period på mellan sex och tio år har förflutit, möjlighet att använda sig av det förenklade förfarandet för att erhålla försäljningstillstånd för ett generiskt läkemedel som i allt väsentligt överensstämmer med ett läkemedel för vilket ett försäljningstillstånd har beviljats till förmån för det innovativa företag som har utvecklat läkemedlet. Det rör sig utan tvivel om en mycket viktig bestämmelse, eftersom den utgör det grundläggande sättet för att erhålla godkännande för försäljning av generiska läkemedel genom ett förmånligt förenklat förfarande.

8 — Se dom av den 5 oktober 1995 i mål C-440/93, Scotia Pharmaceuticals (REG 1995, s. I-2851).

8. För att skydda de innovativa företagens intellektuella och kommersiella egendom är det enligt artikel 4.8 andra stycket a iii inte tillåtet att använda det förenklade förfarandet och i samband med detta använda sig av den dokumentation som har framlagts av det innovativa företaget, under en period på mellan sex och tio år beroende på vad varje medlemsstat beslutar. Förenade kungariket har infört en frist på tio år från och med det att läkemedlet i fråga för första gången godkändes för försäljning i någon av gemenskapens medlemsstater.

Bakgrund till tvisten

9. Förevarande mål har sitt ursprung i tre sammanhängande tvister som är anhängiga vid High Court och som avser tre olika farmaceutiska produkter: captopril, aciklovir och ranitidin. Jag kommer i fortsättningen att hänvisa till dessa tvister med namnen captoprilmålet, aciklovirmålet och ranitidinmålet.

10. Licensing Authority är svarande i de tre målen. Denna är en myndighet som inrättades genom Medicines Act 1968 och som skall fatta beslut angående försäljning av farmaceutiska specialiteter i Förenade kungariket. Förutom i de fall där det är fråga om försäljningstillstånd som har meddelats för gemenskapens hela territorium, vilka inte är aktuellt i dessa mål, förutsätter all försäljning av

läkemedel i Förenade kungariket att Licensing Authority först meddelar vederbörligt tillstånd. Medicine Control Agency (nedan kallad MCA) är den verkställande myndighet som handlägger ansökningar om tillstånd för Licensing Authoritys räkning.

11. Sökande i de tre målen är läkemedelsföretag som är specialiserade på försäljning av generiska läkemedel eller läkemedelsbolag som är inriktade på försäljning av icke generiska farmaceutiska specialiteter som skyddas genom ett varumärke och som har utvecklats genom stora investeringar i forskning.

12. De tre målen har liknande föremål, eftersom tvisten huvudsakligen rör en utvidgning av ett försäljningstillstånd enligt det förenklade förfarandet som föreskrivs i artikel 4.8 andra stycket a, efter ansökan av företag som är inriktade på generiska produkter.

Jag skall nu göra en utförligare undersökning av föremålet för vart och ett av de tre målen, så som High Court har beskrivit dem i bilagan till sin begäran om förhandsavgörande.

Captoprilmålet

13. Captopril är ett läkemedel som utvecklades på sjuttiotalet av Bristol-Myers Squibb (nedan kallat BMS), som är en stor producent av farmaceutiska produkter inriktad på forskning. Det rör sig om en förening som hör till den grupp av läkemedel som kallas inhibitorer av angiotensinkonverterande enzymer (ACE-inhibitorer). Genom olika egenskaper (huvudsakligen kärlutvidgning) har sådana föreningar nyttiga verkningar för bland annat hjärt- och kärlsystemet. Captopril var den första av denna typ av föreningar som släpptes ut som ett läkemedel och som fick försäljningstillstånd i gemenskapen.

14. Squibb & Sons Limited (nedan kallat Squibb), som är ett brittiskt dotterbolag till BMS, fick den 27 mars 1981 tillstånd för försäljning i Förenade kungariket av en farmaceutisk specialitet med varumärket "Capoten" vars aktiva substans var captopril. Den ursprungliga indikationen var behandling av grav hypertension när den vanliga terapin med vätskedrivande medel inte hjälpte. Läkemedlet salufördes i tabletter på 25 mg, 50 mg och 100 mg. Efter år 1981 fortsatte BMS sin forskning för att finna andra tillämpningsområden för captopril vid andra tillstånd än grav hypertension samt i nya doseringar. Till följd av resultaten godkände

MCA olika ändringar i Capotens försäljningstillstånd i Förenade kungariket. [9]

15. Frankrike var den första medlemsstaten att meddela tillstånd för captopril för efterbehandling av hjärtinfarkt den 1 juni 1993. Förenade kungariket var den första medlemsstaten att meddela tillstånd för behandling av diabetisk nefropati den 5 maj 1994. BMS utförde eller bekostade en omfattande klinisk undersökning av tusentals patienter för att finna stöd för var och en av indikationerna för efterbehandling av hjärtinfarkt och diabetisk nefropati. I båda fallen uppgick kostnaderna för insamling av forskningsdata för tillstånden till över tiotals miljoner US-dollar. Alla övriga ändringar som har angetts ovan har haft tillstånd i andra medlemsstater under minst tio år. Endast de två senaste ändringarna i indikationerna och de data som de grundas på är föremål för captoprilmålet.

16. Generics (UK) Limited (nedan kallat Generics) [10] ansökte den 20 januari 1993 om försäljningstillstånd för captopril i tabletter på 12,5 mg, 25 mg och 50 mg. Denna ansökan ingavs enligt artikel 4.8 andra stycket a iii i direktiv 65/65.

MCA svarade Generics att den inte kunde ta ställning till ansökan utan att först pröva den bestämmelse som hade åberopats och avgöra dess riktiga tolkning. Generics väckte då talan som avslutades med att parterna den 18 juli 1995 ingick en överenskommelse utan inverkan på Generics rätt att senare väcka talan. MCA meddelade Generics försäljningstillstånd för captopriltabletter på 12,5 mg, 25 mg och 50 mg för de indikationer som hade varit godkända inom gemenskapens territorium under minst tio år. MCA avslog emellertid ansökan om tillstånd för alla andra indikationer för captopril, vilka inte hade varit godkända inom gemenskapens territorium under minst tio år, nämligen efterbehandling av hjärtinfarkt och behandling av diabetisk nefropati.

17. Generics väckte den 29 september 1995 för andra gången talan mot MCA:s beslut till den del denna hade avslagit ansökan om försäljningstillstånd för de indikationer som

9 — Dessa ändringar var följande:
- Ny indikation för behandlingsresistent grav kongestiv hjärtsvikt (den 6 oktober 1981).
- Introduktion av en ny tablett på 12,5 mg (den 12 januari 1983).
- Tillägg av en ny indikation för behandling av lindrig till medelsvår hypertension tillsammans med användning av thiazid på patienter som inte har reagerat på endast thiazid (den 23 oktober 1985).
- Ändrad indikation för att möjliggöra behandling av alla typer av grav kongestiv hjärtsvikt (den 13 juni 1989).
- Ändrad indikation för att möjliggöra primärbehandling av alla typer av lindrig till medelsvår hypertension (den 1 juni 1990).
- Tillägg av en ny indikation rörande efterbehandling av hjärtinfarkt (den 23 december 1993).
- Tillägg av en ny indikation rörande behandling diabetisk nefropati (den 5 maj 1994).

10 — Det rör sig om ett dotterbolag i läkemedelsbolagskoncernen Generics, vilket utövar sin verksamhet i Förenade kungariket. Denna koncern har dotterbolag i de flesta medlemsstater i gemenskapen och innehar 63,25 procent av Merck Generics BV, som är ett nederländskt holdingbolag. I Förenade kungariket består Generics verksamhet av att framställa och distribuera "generiska" farmaceutiska produkter, det vill säga läkemedel som säljs under sin kemiska benämning och inte under ett varumärke, vilket är fallet med icke generiska produkter.

inte hade varit godkända inom gemenskapen under de föregående tio åren.

18. Generics erhöll den 23 oktober 1995 en skrivelse, [11] daterad den 20 oktober 1995, från MCA med en redogörelse för MCA:s tolkning av artikel 4.8 andra stycket a iii i direktiv 65/65.

19. MCA underrättade senare Generics om att vissa av captoprils indikationer som tillagts under de föregående tio åren förutsatte ett nytt försäljningstillstånd enligt bilaga II till förordning (EG) nr 541/95, [12] och att de följaktligen fortfarande var skyddade. Detta gällde den ytterligare indikationen "diabetisk nefropati". MCA godtog emellertid att Generics kunde stödja sig på artikel 4.8 andra stycket a iii vad gällde indikationen "hjärtinfarkt" (som även den var en indikation som tillagts under de senaste tio åren), varför det inte var nödvändigt med en ny ansökan om tillstånd enligt bilaga II till förordning nr 541/95.

Aciklovirmålet

20. Bolaget Wellcome Foundation Limited (nedan kallat Wellcome) [13] innehar de huvudsakliga försäljningstillstånden i Förenade kungariket för det antivirala läkemedlet aciklovir som även säljs under varumärket "Zovirax". Dessa tillstånd meddelades Wellcome mellan åren 1981 och 1994.

21. Wellcome sammanställde och ingav under denna period nya data för att utvidga de tillåtna terapeutiska indikationerna till nya former och sätt att administrera produkten. Wellcomes forsknings- och utvecklingskostnader uppgick till flera miljoner brittiska pund per år: från 4 miljoner UKL åren

11 — Skrivelsen har följande lydelse:
"Som Ni vet, har det förts en omfattande debatt vad gäller tolkningen av artikel 4.8 a iii i direktiv 65/65 i fråga om ensamrätten till de data som framläggs beträffande upphovsmannens resultat av farmaceutiska och toxikologiska undersökningar och kliniska prövningar.
Efter en noggrann undersökning har MCA slutit sig till att bilaga II till kommissionens förordning nr 541/95 om granskning av ändringar av villkoren för ett försäljningstillstånd för ett läkemedel gör det möjligt att klart avgöra under vilka omständigheter de data som ligger till grund för ändringar i befintliga tillstånd kan anses omfattas av ensamrätt.
MCA har beslutat att när upphovsmannen (under de tio senaste åren) har tillagt en ny indikation för vilken en ny ansökan skulle krävas enligt bilaga II till kommissionens förordning nr 541/95 och när det antingen har meddelats ett nytt försäljningstillstånd för en sådan ändring eller ändringen har fogats till det ursprungliga tillståndet, skall de nya data som har framlagts till stöd för ändringen skyddas under tio år. Av detta följer således att de senare sökandena kan åberopa upphovsmannens data enligt artikel 4.8 a iii i fråga om sådana ändringar som inte uppfyller villkoren i bilaga II till förordning nr 541/95 ...".

12 — Kommissionens förordning (EG) nr 541/95 av den 10 mars 1995 om granskning av ändringar av villkoren för ett försäljningstillstånd för ett läkemedel utfärdat av den behöriga myndigheten i en medlemsstat (EGT L 55, s. 7).

13 — Wellcome är ett stort brittiskt forskningsinriktat läkemedelsbolag. Det är för tillfället dotterbolag till Glaxo Wellcome plc som bildades år 1995 när Glaxo plc (tidigare Glaxo Holdings plc) förvärvade Wellcome plc. Glaxo Wellocme plc är världens största läkemedelsbolag med världens största marknadsandel av receptbelagda läkemedel och med ett av de största, om inte rentav det största, programmet för forskning om och utveckling av farmaceutiska produkter.

1982/1983 till 8 miljoner UKL åren 1991/1992. Under denna period utvidgade Wellcome avsevärt aciklovirs indikationer och doseringar. [14]

14 — Den fortlöpande utvidgningen av de tillåtna terapeutiska indikationerna och doseringarna kan sammanfattas i två tabeller, den ena för tabletter och den andra för intravenösa infusioner.

Tillstånd för aciklovitabletter				
Dag för tillstånd eller ändring i Förenade kungariket	Dag för första tillståndet inom EEG	Land som meddelade det första tillståndet eller den första ändringen inom EEG	Produkt	Indikation i Förenade kungariket / Ändring (+)
27.1.1983	27.1.1983	Förenade kungariket	Zovirax tabletter 200 mg	Behandling av virusinfektioner orsakade av *Herpes simplex* i huden och i slemhinnor, inbegripet initial och rekurrerande genital herpes
19.3.1984	19.3.1984	Förenade kungariket	Zovirax tabletter 200 mg	+ Förebyggande av *Herpes simplex* hos patienter med nedsatt immunförsvar
8.10.1986	26.6.1986	Irland	Zovirax tabletter 200 mg	+ Behandling av smittsam *Herpes zoster* (bältros) + Eliminering (förebyggande av återfall) av rekurrerande infektioner orsakade av *Herpes simplex*, hos patienter med immunförsvar
12.11.1986	26.9.1986	Irland	Zovirax tabletter 400 mg	1. Behandling av virusinfektioner orsakade av *Herpes simplex* i huden och i slemhinnor, inbegripet initial och rekurrerande genital herpes 2. Eliminering (förebyggande av återfall) av rekurrerande infektioner orsakade av *Herpes simplex*, hos patienter med immunförsvar 3. Förebyggande av *Herpes simplex* hos patienter med nedsatt immunförsvar 4. Behandling av infektioner orsakade av *Herpes zoster* (bältros)
13.9.1988	11.7.1988	Nederländerna	Zovirax tabletter 800 mg	Behandling av infektioner orsakade av *Herpes zoster* (bältros)
19.7.1993	6.11.1991	Spanien	Zovirax tabletter 200 mg Zovirax tabletter 400 mg	Behandling av infektioner orsakade av *varicela* (vattkoppor)
26.7.1994	6.11.1991	Spanien	Zovirax tabletter 800 mg	Behandling av infektioner orsakade av *varicela* (vattkoppor)
Tillstånd för aciclovir i intravenösa infusioner				
6.4.1982	6.4.1982	Förenade kungariket	Zovirax IV 250 mg	Intravenös behandling av virusinfektioner orsakade av *Herpes simplex* hos patienter med nedsatt immunförsvar
9.11.1983	9.11.1983	Förenade kungariket	Zovirax IV 250 mg	+ Förebyggande av *Herpes simplex* hos patienter med nedsatt immunförsvar + Behandling av allvarliga fall av initial genital herpes, rekurrerande infektioner orsakade av *Varicela zoster* (bältros) hos patienter med normalt immunförsvar; initial och rekurrerande *Varicela zoster* hos patienter med nedsatt immunförsvar
9.4.1986	9.4.1986	Förenade kungariket	Zovirax IV 250 mg	+ Behandling av *Herpes encephalitis*
24.11.1989	24.11.1989	Förenade kungariket	Zovirax IV 250 mg Zovirax IV 500 mg	+ Förpackning på 500 mg
4.8.1992	16.10.1987	Frankrike	Zovirax IV 250 mg Zovirax IV 500 mg	+ Behandling av infektioner orsakade av *Herpes simplex* hos nyfödda barn och barn upp till tre månader

22. Antalet nödvändiga undersökningar och prövningar för en ny indikation eller för ett nytt administrerings- eller doseringssätt står inte nödvändigtvis i proportion till ändringens påtagliga omfattning. För att till exempel utvidga indikationerna för aciklovirtabletterna på 200 mg och 400 mg (och senare även 800 mg) till behandlingen av varicellae ingavs uppgifter som innehöll resultaten av fem kliniska undersökningar som omfattade 1 241 personer med direkta kostnader uppgående till 240 000 UKL. De sammanlagda forsknings- och utvecklingskostnaderna för att erhålla tillstånd för denna nya indikation har av Wellcome uppskattats till över 6 miljoner UKL.

23. Wellcome fick kännedom om att MCA hade beviljat fem försäljningstillstånd till bolaget A/S Gea Farmaceutisk Fabrik (nedan kallat Gea) för olika indikationer för och doseringar av aciklovir i tablettform och som intravenösa infusioner. Dessa tillstånd hade publicerats i *The London Gazette* den 31 maj 1996 och var daterade den 29 februari 1996. De hade meddelats för tabletter på 200 mg, 400 mg och 800 mg och för intravenösa infusioner på 250 mg och 500 mg. Varje tillstånd omfattade de huvudsakliga terapeutiska indikationer för vilka Wellcome fram till den tidpunkten hade erhållit tillstånd i Förenade kungariket.

24. Wellcome väckte den 26 juli 1996 talan mot MCA:s beslut att meddela försäljningstillstånd enligt artikel 4.8 andra stycket i direktiv 65/65 till senare sökanden utan Wellcomes föregående medgivande beträffande de terapeutiska indikationerna och administreringssätten för och doseringarna av aciklovir i tablettform och som intravenösa infusioner, vilka hade godkänts inom gemenskapen genom tillstånd som hade meddelats mindre än tio år tidigare på grundval av data som hade framlagts av Wellcome.

Ranitidinmålet

25. MCA beviljade mellan åren 1981 och 1995 Glaxo Operations UK Limited, Glaxo Wellcome UK Limited (tidigare Glaxo Pharmaceuticals UK Limited), Glaxo Research and Development Limited (tidigare Glaxo Group Research Limited) och Glaxo Group Limited (nedan kallade Glaxo), vilka alla är dotterbolag till Glaxo Wellcome plc, olika försäljningstillstånd för det magsårsförebyggande läkemedlet ranitidin som även såldes under varumärket "Zantac".

26. Glaxo ingav under denna period nya data för att utvidga de ursprungliga kliniska

uppgifterna och den rekommenderade ursprungliga doseringen. [15] Glaxos forsknings- och utvecklingskostnader för ranitidin uppgick årligen till flera miljoner pund. För att exempelvis utvidga indikationerna för ranitidintabletter till behandlingen av duodenalsår sammanställdes resultaten av kliniska prövningar som omfattade över 2 200 patienter, till en direkt kostnad om ungefär 1 326 000 UKL.

27. Generics ansökte den 31 juli 1992 om försäljningstillstånd för ranitidintabletter på 150 mg och 300 mg och stödde sig på artikel 4.8 andra stycket a iii i direktiv 65/65. MCA svarade Generics att den inte kunde ta ställning till ansökan utan att först pröva den bestämmelse som hade åberopats och avgöra dess riktiga tolkning.

28. Generics väckte talan (samma talan som för captopril) och den tvisten bilades genom en liknande överenskommelse med MCA som den som ingicks med avseende på captopril.

Genom en skrivelse av den 7 april 1995 uppräknade svaranden på följande sätt de ranitidinindikationer beträffande vilka försäljningstillstånd skulle meddelas Generics:

"Behandling av duodenalsår, godartat magsår, postoperativa sår, reflux-esofagitis,

15 — De relevanta tillstånd som tidigare beviljats Glaxo för att saluföra randitin i Förenade kungariket är följande:

Dag för tillstånd eller ändring i Förenade kungariket för Zantactabletter	Dag för det första tillståndet eller den första ändringen inom EEG	Land som meddelade det första tillståndet eller den första ändringen inom EEG	Det allmänna innehållet i tillstånd et eller ändringen i Förenade kungariket
10.6.1987	10.6.1987	Förenade kungariket	Behandling av kronisk episodisk dyspepsi
30.10.1987	30.10.1987	Förenade kungariket	300 mg per dag i 2 dagar vid behandling av reflux-esofagitis
23.5.1989	23.5.1989	Förenade kungariket	Behandling av duodenalsår och godartade magsår tillsammans med NSAID (inflammationsbekämpande steroidfria läkemedel)
12.2.1990	28.7.1989	Italien	300 mg per dag i 2 dagar för duodenalsår
12.2.1990	12.2.1990	Förenade kungariket	300 mg per dag i 4 dagar för behandling av svår esofagitis
19.7.1991	8.5.1991	Danmark	Förebyggande av duodenalsår tillsammans med NSAID-terapi
5.3.1992	5.3.1992	Förenade kungariket	150 mg per dag i 4 dagar för medelsvår/svår esofagitis
5.3.1992	5.3.1992	Förenade kungariket	Höjning av dosen för barn för behandling av peptiska sår
8.9.1993	12.11.1992	Italien	Långtidskontroll av botad esofagitis
25.10.1994	25.10.1994	Förenade kungariket	Behandling av duodenalsår tillsammans med *Heliobacter pylori*
6.11.1995	10.2.1994	Spanien	Symptomatisk lindring av återflöde i samband med ödem i matstrupen (GORD)

Zollinger-Ellisons syndrom och följande tillstånd där det är lämpligt att minska utsöndringen i magsäcken och syraproduktionen: förebyggande av inre blödning ur stressår hos svårt sjuka patienter, förebyggande av rekurrerande blödning ur blödande peptiska sår och innan allmän anestesi används på patienter som riskerar att få maginnehåll i lungorna (Mendelsons syndrom) och särskilt på obstetriska patienter under förlossningen."

Dessa indikationer motsvarade indikationerna på registreringshandlingen för ranitidin i Förenade kungariket från åren 1984/1985 fram till åren 1988/1989.

29. Generics väckte den 29 september 1995 för andra gången talan (samma talan som för captopril) mot MCA:s beslut till den del denna hade avslagit ansökan om försäljningstillstånd för de indikationer som inte hade varit godkända inom gemenskapen under minst tio år.

MCA bekräftade för Generics att dess ställningstagande i skrivelsen av den 20 oktober 1995 innebar att Generics samtliga ansökningar avseende nya ranitidinindikationer i fortsättningen kunde behandlas enligt artikel 4.8 andra stycket a iii. Generics ändrade följaktligen talan på denna punkt och strök samtliga hänvisningar till ranitidin.

30. Glaxo väckte den 16 augusti 1996 talan mot MCA:s beslut att med stöd av artikel 4.8 andra stycket i direktiv 65/65 till senare sökande och utan Glaxos medgivande bevilja försäljningstillstånd för rekommenderade kliniska indikationer och doseringar för ranitidintabletter vilka hade godkänts inom gemenskapen genom tidigare tillstånd som hade meddelats mindre än tio år tidigare på grundval av data som hade framlagts av Glaxo.

31. För att avgöra de tre mål som är anhängiga för captopril, aciklovir och ranitidin ansåg High Court att det var nödvändigt att ställa följande fem tolkningsfrågor till EG-domstolen:

"1) a) Hur skall uttrycket 'i allt väsentligt överensstämmer' tolkas i samband med tillämpning av artikel 4.8 a iii i rådets direktiv 65/65/EEG (i dess ändrade lydelse)? Vilka fysiska eller andra utmärkande egenskaper eller kännetecken hos de farmaceutiska

produkterna i fråga skall särskilt beaktas när det gäller att fastställa huruvida ett läkemedel (produkt B) i allt väsentligt överensstämmer med ett annat läkemedel som har varit godkänt inom gemenskapen i 6 eller 10 år i enlighet med gällande gemenskapsbestämmelser (produkt A)?

b) Har den behöriga myndigheten i en medlemsstat utrymme för en skönsmässig bedömning när denna myndighet skall fastställa de kriterier i enlighet med vilka frågan om produkt B i allt väsentligt överensstämmer med produkt A skall avgöras, och hur stort är detta utrymme i så fall?

2) Kan produkt B tillåtas i enlighet med artikel 4.8 a iii i direktiv 65/65/EEG (i dess ändrade lydelse) med avseende på

a) samtliga indikationer för vilka produkt A för närvarande är tillåten i den aktuella medlemsstaten på dagen för ansökan avseende produkt B, eller

b) endast de indikationer för vilka produkt A har varit tillåten inom Europeiska unionen i 6 eller 10 år i enlighet med gällande gemenskapsbestämmelser, eller

c) endast

1) de indikationer för vilka produkt A har varit tillåten inom Europeiska unionen i 6 eller 10 år i enlighet med gällande gemenskapsbestämmelser, och

2) de indikationer för vilka produkt A varit tillåten under en kortare period och för vilka det inte krävdes en ansökan för att få nytt försäljningstillstånd i enlighet med bestämmelserna i bilaga II till förordning (EG) nr 541/95 eller (beroende på omständigheterna) för vilka en sådan ansökan inte skulle ha krävts om nämnda förordning hade varit i kraft vid det tillfälle då den ifrågavarande indikationen tillfördes genom ändring av ett gällande tillstånd, eller

d) någon annan kategori indikationer, och i så fall vilken?

3) Kan produkt B tillåtas i enlighet med artikel 4.8 a iii i direktiv 65/65/EEG (i dess ändrade lydelse) med avseende på

a) samtliga de doseringssätt och/eller doser och/eller doseringsanvisningar för vilka produkt A för närvarande

är tillåten i den aktuella medlemsstaten på dagen för ansökan avseende produkt B, eller

b) endast de doseringssätt och/eller doser och/eller doseringsanvisningar för vilka produkt A har varit tillåten inom Europeiska unionen i 6 eller 10 år i enlighet med gällande gemenskapsbestämmelser, eller

c) endast

1) de doseringssätt och/eller doser och/eller doseringsanvisningar för vilka produkt A har varit tillåten inom Europeiska unionen i 6 eller 10 år i enlighet med gällande gemenskapsbestämmelser, och

2) de doseringssätt och/eller doser och/eller doseringsanvisningar för vilka produkt A har varit tillåten under en kortare period och för vilka det inte krävdes en ansökan för att få nytt försäljningstillstånd i enlighet med bestämmelserna i bilaga II till förordning nr 541/95 eller (beroende på omständigheterna) för vilka en sådan ansökan inte skulle ha krävts om nämnda förordning hade varit i kraft vid det tillfälle då doseringssättet och/eller dosen och/eller den doseringsanvisningen i fråga tillfördes genom ändring av gällande tillstånd, eller

d) någon annan kategori av doseringssätt och/eller doser och/eller doseringsanvisningar, och i så fall vilken?

4) Är det av betydelse för svaret på den andra frågan och/eller den tredje frågan om de ursprungliga eller de förenklade ansökningarna om försäljningstillstånd ingavs före den 16 mars 1995, den dag då förordning nr 541/95 trädde i kraft?

5) Innebär svaren på fråga 1—4 ovan att artikel 4.8 a iii är ogiltig, eftersom den strider mot principen om skydd för uppfinningar och/eller icke-diskrimineringsprincipen och/eller proportionalitetsprincipen och/eller principen om skydd för äganderätten?"

Den första frågan

32. High Court begär genom sin första fråga att domstolen närmare skall fastställa vilka kriterier som är avgörande för att bestämma när två läkemedel i allt väsentligt överensstämmer med varandra vad gäller tillämpningen av artikel 4.8 andra stycket a iii i direktiv 65/65 och förklara om de nationella myndigheterna som är behöriga att meddela försäljningstillstånd i den situationen har ett utrymme att företa en skönsmässig bedömning.

33. Glaxo och Wellcome har hävdat att ett läkemedel i allt väsentligt överensstämmer med ett annat läkemedel som har varit godkänt inom gemenskapen i tio år endast om bådas samtliga egenskaper, inbegripet deras terapeutiska indikationer och dosering, är identiska eller så lika varandra att resultaten av tidigare farmakologiska och toxikologiska undersökningar och kliniska prövningar utan åtskillnad kan tillämpas på båda läkemedlen. Squibb anser att läkemedlen i allt väsentligt överensstämmer med varandra när de har vissa egenskaper, i den mening som anses i artikel 4a i direktiv 65/65, som gör det möjligt för den behöriga nationella myndigheten att meddela ett försäljningstillstånd för det generiska läkemedlet genom att extrapolera de data som har framlagts för att erhålla tillstånd för originalläkemedlet.

34. Generics, kommissionen samt den franska, den danska och den brittiska regeringen anser att två läkemedel i allt väsentligt överensstämmer med varandra när de har samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning uttryckt i aktiva substanser, när de har samma läkemedelsform och när deras bioekvivalens vid behov har visats genom lämpliga studier av biotillgänglighet.

35. Denna sistnämnda tolkning av begreppet "i allt väsentligt överensstämmer" är den tolkning som jag anser passande. Jag kommer i fortsättningen att redogöra för skälen för min uppfattning.

36. Direktiv 65/65 innehåller inte någon definition av begreppet läkemedel som i allt väsentligt överensstämmer med varandra. Vid tolkningen av detta begrepp är det emellertid ändamålsenligt att hänvisa till protokollet från rådets möte i december 1986 då direktiv 87/21 antogs. Protokollet innehåller följande definition av begreppet "i allt väsentligt överensstämmer":

"samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning uttryckt i aktiva substanser, samma läkemedelsform och bioekvivalens som vid behov har visats genom lämpliga studier av biotillgänglighet".

37. Jag anser att detta protokoll från rådets möte innehåller en ändamålsenlig uppräkning av de kriterier som kan användas för att avgöra om läkemedel i allt väsentligt överensstämmer med varandra. Kriterierna är följande:

— De aktiva substansernas kvalitativa och kvantitativa sammansättning. Nämnda sammansättning har tydligt beskrivits i bilagan till direktiv 75/318, ändrad genom direktiv 91/507/EEG. [16] Att två läkemedel i allt väsentligt överensstämmer med varandra beror enbart på deras aktiva substanser, varvid varken hjälpämnens beståndsdelar eller beståndsdelarna i läkemedlens hölje är relevanta.

— Läkemedelsformen, som definieras på följande sätt i den lista över standardbegrepp som Europarådet har utarbetat inom ramen för Europeiska farmakopén: "The *pharmaceutical 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] Ett läkemedel överensstämmer i allt väsentligt med ett annat läkemedel om det har samma slutliga utformning (kapslar, droppar som skall blandas ut i vätska innan intagning, injektionslösning och så vidare) och samma administreringssätt (oralt, rektalt, nasalt, kutant och så vidare).

— Bioekvivalensen mellan de två läkemedlen, vilken vid behov skall visas genom lämpliga studier av deras biotillgänglighet. [18] I del 4 E i bilagan till direktiv 75/318, i dess lydelse enligt direktiv 91/507, anges att en bedömning av biotillgängligheten måste göras om det är nödvändigt för att påvisa bioekvivalens för de läkemedel som avses i artikel 4.8 andra stycket i, ii och iii i direktiv 65/65. Påvisande av biotillgängligheten utgör i allmänhet det bästa sättet att fastställa den terapeutiska ekvivalensen mellan två läkemedel med samma aktiva substanser och samma läkemedelsform, eftersom hjälpämnena och framställningssättet kan påverka deras terapeutiska effekter.

38. Dessa tre kriterier skall användas för att kontrollera om ett läkemedel i allt väsentligt överensstämmer med ett annat läkemedel som redan är godkänt inom gemenskapen

16 — Kommissionens direktiv 91/507/EEG av den 19 juli 1991 om ändring av bilagan till rådets direktiv 75/318/EEG om tillnärmning av medlemsstaternas lagstiftning om analytiska, farmakologiska, toxikologiska och kliniska normer och prövningsplaner för undersökning av läkemedel (EGT L 270, s. 32; svensk specialutgåva, område 13, volym 21, s. 116).

17 — *Standard Terms, PharmaEuropa*, specialutgåva, oktober 1996.

18 — Vägledningen för den som ansöker om försäljningstillstånd för läkemedel för humant bruk i Europeiska gemenskapens medlemsstater, som återfinns i vol. II av *Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen*, 1996 års upplaga, s. 505 och 506, innehåller definitionerna av begreppen biotillgänglighet och bioekvivalens. Med biotillgänglighet avses "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 tenu 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." Vad gäller bioekvivalens anges i detta dokument att "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 le 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".

och om det följaktligen kan erhålla försäljningstillstånd i enlighet med det förenklade förfarandet. Att indikationer, administreringssätt och dosering är lika för båda läkemedlen utgör inte någon relevant omständighet för att fastställa om de i allt väsentligt överensstämmer med varandra, eftersom en sådan likhet skulle göra läkemedlen identiska och utgöra hinder för att tillämpa det förenklade förfarandet för att meddela försäljningstillstånd för generiska läkemedel varje gång indikationer, administreringssätt och dosering avseende det innovativa läkemedlet förändrades, även i obetydlig omfattning.

39. Att använda indikationerna och doseringen som kriterier för att avgöra om två läkemedel i allt väsentligt överensstämmer med varandra finner varken stöd i artikel 1 eller artikel 4a i direktiv 65/65.

I artikel 1.2 definieras begreppet läkemedel på följande sätt:

"[V]arje substans eller kombination av substanser som tillhanda-hålls för att behandla eller förebygga sjukdom hos människor eller djur,

varje substans eller kombination av substanser som är avsedd att tillföras människor eller djur i syfte att ställa diagnos eller att återställa, korrigera eller modifiera fysiologis-ka funktio-ner."

Av domstolens rättspraxis framgår klart att syftet med kriteriet "tillhandahålls", som används i första stycket i denna bestämmelse, inte enbart är att omfatta de läkemedel som har en terapeutisk eller medicinsk effekt, utan även de produkter som inte är tillräckligt effektiva eller som inte har den effekt som man skulle kunna förvänta sig av deras utformning. [19] Av detta kan man sluta sig till att uttrycket "tillhandahålls" inte innefattar indikationerna såsom en beståndsdel i begreppet läkemedel.

Artikel 4a i direktiv 65/65, som infördes genom direktiv 83/570/EEG, [20] fastställer en sammanfattning av läkemedlens egenskaper vilken bland annat skall innehålla terapeutiska indikationer, administreringssätt och dosering. Att dessa data ingår i sammanfattningen av läkemedlets egenskaper betyder inte att de är omständigheter som måste beaktas för att fastställa om två läkemedel i allt väsentligt överensstämmer med varandra, eftersom denna sammanfattning är avsedd att lämna ändamålsenlig information om läke-

19 — Se dom av den 16 april 1991 i mål C-112/89, Upjohn (REG 1991, s. I-1703), punkt 16, och av den 30 november 1983 i mål 227/82, Van Bennekom (REG 1983, s. 3883), punkt 17.

20 — Rådets direktiv 83/570/EEG av den 26 oktober 1983 om ändring av direktiven 65/65/EEG, 75/318/EEG och 75/319/EEG om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar och som gäller farmaceutiska specialiteter (EGT L 332, s. 1; svensk specialutgåva, område 13, volym 13, s. 163).

medlet till medlemsstaternas behöriga myndigheter, efter det att läkemedlet har definierats. Denna sammanfattning utgör inte under några omständigheter en del av definitionen av läkemedlet.

40. Mot bakgrund av vad som anförts ovan anser jag att två läkemedel i allt väsentligt överensstämmer med varandra när de har samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning av aktiva substanser, när deras läkemedelsform är identisk och när deras bioekvivalens i förekommande fall har påvisats genom lämpliga studier av biotillgängligheten.

Användningen av dessa tre objektiva kriterier för att avgöra om två läkemedel i allt väsentligt överensstämmer med varandra vid tillämpningen av artikel 4.8 andra stycket a iii i direktiv 65/65 gör det möjligt att inom hela gemenskapen enhetligt tillämpa det förenklade förfarandet för meddelade av försäljningstillstånd för generiska läkemedel.

Dessa kriterier begränsar dessutom det utrymme att företa en skönsmässig bedömning som tillkommer medlemsstaternas behöriga myndigheter när dessa skall avgöra om två läkemedel i allt väsentligt överensstämmer med varandra för att kunna meddela försäljningstillstånd för ett generiskt läkemedel på grundval av den dokumentation som tidigare framlagts för att saluföra originalläkemedlet. I detta avseende framgår det klart av domstolens rättspraxis [21] att de nationella myndigheterna inte har något utrymme att företa en skönsmässig bedömning vid tillämpningen av undantagen i artikel 4.8 andra stycket a i direktiv 65/65 vilka gör det möjligt att erhålla tillstånd genom det förenklade förfarandet.

Att ge medlemsstaternas behöriga myndigheter ett utrymme att företa en skönsmässig bedömning för att avgöra om två läkemedel i allt väsentligt överensstämmer med varandra skulle även försvåra tillämpningen av förfarandet enligt direktiv 93/39 för ömsesidigt godkännande av försäljningstillstånd som meddelats av medlemsstaterna.

Den andra, den tredje och den fjärde frågan

41. High Court har genom dessa frågor begärt att domstolen skall bestämma i vilken utsträckning det är möjligt att meddela försäljningstillstånd för ett generiskt läkemedel som i allt väsentligt överensstämmer med ett originalläkemedel som har varit godkänt

21 — Domen i det ovannämnda målet Scotia Pharmaceuticals, punkt 24, och dom av den 12 november 1996 i mål C-201/94, Smith & Nephew och Primecrown (REG 1996, s. I-5819), punkt 30.

inom gemenskapen eller i en medlemsstat under minst tio år.

High Court har i tolkningsfrågorna delvis återgett det som anförts av de innovativa läkemedelsföretagen, producenterna av generiska läkemedel och MCA.

De företag som har specialiserat sig på att producera innovativa läkemedel anser att försäljningstillståndet för ett generiskt läkemedel som i allt väsentligt överensstämmer med ett originalläkemedel som är godkänt i gemenskapen eller i en medlemsstat endast skall omfatta de terapeutiska indikationer, de administreringssätt och den dosering som har varit godkända under åtminstone tio år. Enligt deras uppfattning skall skyddsperioden på tio år även tillämpas på samtliga nya indikationer för originalläkemedlet, vilka har införts efter det första försäljningstillståndet och för vilka nämnda skyddsperiod inte har löpt ut.

De företag som producerar generiska läkemedel anser att försäljningstillståndet för dessa läkemedel skall omfatta alla de indikationer och administreringssätt samt all den dosering som har godkänts med avseende på det i allt väsentligt överensstämmande originalläkemedlet fram till den tidpunkt då ansökan om tillstånd för det generiska läkemedlet lämnades in. Enligt deras uppfattning skall fristen på tio år inte innebära skydd för var och en av de senare förändringar som har godkänts med avseende på originalläkemedlet.

MCA:s uppfattning utgör en blandning av dessa åsikter och den anser att försäljningstillståndet för det generiska läkemedlet skall omfatta alla de, såväl ursprungliga som senare, terapeutiska indikationer som har godkänts för det i allt väsentligt överensstämmande originalläkemedlet och för vilka fristen på tio år inte har löpt ut, förutom om dessa senare ändringar utgör en uppfinning av stor terapeutisk betydelse. Enligt MCA är en uppfinning av sådan betydelse när det krävs att en ny ansökan om försäljningstillstånd lämnas in i enlighet med bilaga II till förordning nr 541/95.

42. Direktiv 65/65, i dess lydelse enligt direktiv 87/21, ger inte något direkt och klart svar på High Courts frågor, vilket har gett upphov till ovannämnda olika tolkningar. Den tolkning av artikel 4.8 andra stycket a iii i direktiv 65/65 som väljs kommer emellertid att få viktiga ekonomiska återverkningar på marknadsföringen av läkemedel inom gemenskapen och på utvecklingen av läkemedelsindustrin i sin helhet.

43. Bägge omständigheterna kräver enligt min uppfattning en utförlig undersökning av de olika målsättningar som eftersträvas genom direktiv 65/65, i dess lydelse enligt direktiv 87/21, [22] vilken senare kommer att göra det möjligt att ge artikel 4.8 andra stycket i direktivet en balanserad tolkning med hänsyn till dessa målsättningar.

Målsättningarna med artikel 4.8 andra stycket i direktiv 65/65

44. Genom punkt a iii i denna bestämmelse, vilken infördes i direktiv 65/65 genom direktiv 87/21, har ett tredje sätt införts för att erhålla försäljningstillstånd för generiska läkemedel genom ett förenklat förfarande, som medför en inbesparing av de forskningskostnader som följer av att framlägga resultat av farmakologiska och toxikologiska undersökningar och kliniska prövningar, när dessa resultat tidigare har framlagts för att erhålla försäljningstillstånd för ett i allt väsentligt överensstämmande originalläkemedel. Detta sätt har blivit det mest använda för att erhålla försäljningstillstånd för generiska läkemedel, eftersom de andra två alternativen (medgivande från det företag som innehar försäljningstillståndet för originalläkemedlet eller referenser till vetenskaplig litteratur) medför större svårigheter.

45. Vid tillämpningen av artikel 4.8 andra stycket a iii i direktiv 65/65 skall hänsyn väsentligen tas till följande särskilda intressen:

a) Skydd för folkhälsan

46. Det primära syftet med direktiv 65/65 och alla senare regler varigenom det har ändrats är att värna om folkhälsan. [23] Denna målsättning skall i första hand eftersträvas genom en kontrollmekanism med tillstånd som skall meddelas av de behöriga nationella myndigheterna innan ett läkemedel skall kunna saluföras. Således anges i första övervägandet i direktiv 87/21 följande:

"Punkt 8, andra stycket i artikel 4 i rådets direktiv 65/65/E-EG efter senaste ändringen genom direktiv 83/570/EEG före-skriver att bevis i olika former på säkerheten och effekten hos en farmaceutisk specialitet får framläggas i en ansökan om försäljningstillstånd,.

22 — Se generaladvokaten Légers förslag till avgörande i det ovannämnda målet Scotia Pharmaceuticals, punkt 9 och följande punkter.

23 — Första övervägandet i direktiv 65/65.

beroende på den objektiva situationen för specialiteten."

47. Av domstolens rättspraxis [24] framgår klart att det förenklade förfarande för försäljningstillstånd som föreskrivs i artikel 4.8 andra stycket inte påverkar målsättningen att skydda folkhälsan, eftersom det endast förkortar tiden för handläggningen av ansökan, utan att mildra de effektivitets- och säkerhetsnormer som de farmaceutiska specialiteterna skall motsvara.

48. Skydd för folkhälsan förklarar även artikel 4.8 andra stycket a iii sista stycket i artikel 65/65 som ålägger det företag som framställer det generiska läkemedlet att framlägga resultaten av de farmakologiska och toxikologiska undersökningarna och kliniska prövningarna när företaget ansöker om försäljningstillstånd för indikationer, administreringssätt eller dosering som skiljer sig från dem som har meddelats för det i allt väsentligt överensstämmande originalläkemedel som har saluförts inom gemenskapen sedan minst sex eller tio år tillbaka.

24 — Domen i det ovannämnda målet Scotia Pharmaceuticals, punkt 17.

49. Jag skall avslutningsvis påpeka att skydd för folkhälsan inte utgör hinder för att försäljningstillståndet för generiska läkemedel utvidgas så att det omfattar samtliga de indikationer och administreringssätt samt all den dosering som har godkänts för originalläkemedlet fram till den tidpunkt då nämnda tillstånd meddelades.

b) Skydd för forskning och uppfinningar inom det farmaceutiska området

50. Betydelsen av erfarenhet som det avgörande kriteriet för att göra medicinska uppfinningar betonades av flera av renässanstidens forskare [25] som belyste den roll som tiden spelat i samband med upptäckten av inte enbart nya läkemedel utan även andra terapeutiska egenskaper hos redan befintliga läkemedel. Framåtskridandet hänger oskiljaktigt samman med de vetenskapliga framsteg som avser hälsan.

25 — Monarde N., *La Historia medicinal de las cosas que se traen de nuestras Indias Occidentales (1565/1574)*, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 1989. I inledningen till sitt verk har författaren fäst uppmärksamhet vid "de många handa saker som förekommer i olika delar av vår värld som fram till våra dagar inte har varit kända och som antikens män inte kände till, men som tiden, som upptäcker allt, har visat för oss" (s. 92 och 93). I kapitlet om "sangre de drago", vilken används mot alla magsmärtor och för att stärka tandköttet, hänvisar han till de "tusentals dumheter" som uttalades av "antikens män, oberoende av om de var greker, romare eller araber" och som har överbevisats av det som "tiden, som upptäcker allt, har upptäckt och lärt oss" (s. 218 och 219).

Innovativa läkemedelsföretag investerar mycket i forskning och utveckling för att utarbeta nya läkemedel. Uppfinningar är oundgängliga för att säkerställa en solid läkemedelsindustri inom gemenskapen. Därför fastställdes i andra övervägandet i direktiv 65/65 att gemenskapsharmoniseringen inte fick hindra läkemedelsindustrins utveckling. På samma sätt fastställs i andra övervägandet i direktiv 87/21 att det är nödvändigt att närmare precisera de fall i vilka det skall vara möjligt att använda det förenklade förfarandet för att "... samtidigt säkerställa att innovativa företag inte åsamkas nackdelar".

51. I kommissionens förarbeten [26] till direktiv 87/21 anges uttryckligen att en av de eftersträvade målsättningarna består i att skydda forskning och uppfinningar inom det farmaceutiska området. Kommissionen betonade de kostnader de innovativa företagen var tvungna att bära för att erhålla ett första försäljningstillstånd för ett läkemedel och hävdade att vissa nationella myndigheter alltför ofta tillät att det förenklade förfarandet användes genom att producenter av generiska läkemedel refererade till vetenskaplig litteratur. Detta tillvägagångssätt medförde enligt kommissionen nackdelar för de innovativa företag som var innehavare av försäljningstillståndet för originalläkemedlet.

52. Skyddsperioden på sex eller tio år för försäljningstillståndet för originalläkemedlen syftar just till att tillvarata innovativa företags intressen och möjliggöra forskning inom den farmaceutiska sektorn. Dessutom har principen att det förenklade förfarandet endast kan användas med förbehåll för rättigheter som har samband med skydd för industriell och kommersiell egendom uttryckligen intagits i artikel 4.8 i direktiv 65/65 genom direktiv 87/21.

53. Uppfinningar på det farmaceutiska området skyddas även genom andra bestämmelser i gemenskapsrätten, nationell rätt och folkrätt om skydd för immateriella rättigheter och särskilt patent. [27]

Enligt artikel 52.4 i Münchenkonventionen från år 1973 om europeiska patent är metoder för kirurgisk eller terapeutisk behandling av människokroppen eller av djur samt sådana metoder för diagnosticering som utövas på människokroppen eller på djur inte uppfinningar som är patenterbara. Artikel 54.5 möjliggör emellertid patent på ämnen som är avsedda för bearbetning av läkemedel varför dessa kan dra fördel av den skyddsperiod på tjugo år som föreskrivs i konventionen. I medlemsstaternas interna rättsordningar förekommer en liknande tendens.

26 — KOM(84) 437 slutlig av den 25 september 1984, punkterna 14 och 15.

27 — Se i detta avseende Leardini P., "Brevets", *Joly communautaire*, Paris, december 1997.

Även i dem föreskrivs det att det är möjligt att erhålla patent på läkemedel. [28]

Inom gemenskapsrätten har förordning (EEG) nr 1768/92 [29] infört ett tilläggsskydd för läkemedel för att ge kompensation för den tid som förflyter mellan det att patentansökan avseende ett läkemedel görs och det att försäljningstillstånd meddelas. [30]

54. Enligt min uppfattning talar skyddet för uppfinningar och farmaceutisk forskning för tillämpningen av en skyddsfrist på sex eller tio år avseende samtliga nya indikationer som är av stor terapeutisk betydelse och som har godkänts för ett originalläkemedel som i allt väsentligt överensstämmer med ett generiskt läkemedel.

c) Undersökningar på människor och djur skall inte upprepas

55. I fjärde övervägandet i direktiv 87/21 anges att "... [d]et finns ... allmänpolitiska skäl mot att upprepa tidigare undersökningar på människor eller djur". Att undvika att upprepa undersökningar på människor eller djur när de inte är absolut nödvändiga utgör en bekräftad gemenskapsrättslig regel [31] som på ett logiskt sätt avspeglar sig i det förenklade förfarandet för ansökningar om försäljningstillstånd för generiska läkemedel. Om det innovativa företaget har genomfört de undersökningar som är nödvändiga för att erhålla tillstånd för originalläkemedlet, är det inte nödvändigt att upprepa samma undersökningar för att erhålla tillstånd för ett i allt väsentligt överensstämmande generiskt läkemedel.

56. Vad gäller nya terapeutiska indikationer och administreringssätt samt ny dosering, vilka har godkänts för originalläkemedlet för mindre än sex eller tio år sedan, utgör regeln om att undersökningar på djur och människor inte skall upprepas ett argument för att försäljningstillståndet för det generiska läkemedlet skall göras så omfattande som möjligt så att det omfattar alla indikationer och administreringssätt samt all dosering avseende originalläkemedlet, även om dessa varit godkända under mindre än sex eller tio år.

28 — Den aktuella situationen har beskrivits av generaladvokaten Fennelly i förslaget till avgörande i de förenade målen C-267/95 och C-268/95, Merck och Beecham, dom av den 6 juni 1996 (REG 1996, s. I-6285), punkt 75— 87.

29 — Rådets förordning (EEG) nr 1768/92 av den 18 juni 1992 om införande av tilläggsskydd för läkemedel (EGT L 182, s. 1; svensk specialutgåva, område 13, volym 23, s. 78).

30 — Domstolen har tolkat denna förordning bland annat i dom av den 13 juli 1995 i mål C-350/92, Spanien mot rådet (REG 1995, s. I-1985), av den 23 januari 1997 i mål C-181/95, Biogen (REG 1997, s. I-357), och av den 12 juni 1997 i mål C-110/95, Yamanouchi Pharmaceuticals (REG 1997, s. I-3251).

31 — Se rådets direktiv 86/609/EEG av den 24 november 1986 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar om skydd av djur som används för försök och andra vetenskapliga ändamål (EGT L 358, s. 1; svensk specialutgåva, område 15, volym 7, s. 157).

Utvidgning av försäljningstillståndet för generiska läkemedel

57. Det är svårt att harmonisera de olika målsättningar som sammanförs vid tillämpningen av artikel 4.8 andra stycket a iii i direktiv 65/65, eftersom var och en av dem berättigar att denna bestämmelse tolkas på olika sätt. Jag anser emellertid att jämvikten mellan de intressen som är i fråga vid användningen av det förenklade förfarandet för meddelande av försäljningstillstånd för generiska läkemedel bäst kan nås genom den tolkning av denna bestämmelse som jag kommer att föreslå nedan.

Försäljningstillstånd för generiska läkemedel som ansöks om med stöd av denna bestämmelse omfattar samtliga de indikationer och administreringssätt samt all den dosering som fram till den tidpunkten har varit godkända för det i allt väsentligt överensstämmande originalläkemedlet som har saluförts inom gemenskapen under sex eller tio år. Även de nya indikationerna för originalläkemedlet som har varit godkända under mindre än sex eller tio år skall dock ha rätt till skyddsfristen på sex eller tio år när de utgör terapeutiska uppfinningar av stor betydelse. Nya administreringssätt för och ny dosering av originalläkemedlet utgör inte några relevanta terapeutiska uppfinningar varför de inte skall omfattas av denna skyddsfrist.

58. Denna tolkning av artikel 4.8 andra stycket a iii i direktiv 65/65, som är den tolkning som även kommissionen i sak har försvarat, tar hänsyn till kravet på skydd av folkhälsan, eftersom en utvidgning av försäljningstillståndet för ett generiskt läkemedel till nya indikationer för originalläkemedlet med ringa terapeutisk relevans och till nya administreringssätt och ny dosering stöds av de relevanta resultaten av farmakologiska och toxikologiska undersökningar och kliniska prövningar som det innovativa företaget har framlagt. Dessutom utarbetas de dokument och blanketter som är nödvändiga för att ansöka om tillstånd för ett generiskt läkemedel av experter som har tillräckliga tekniska och yrkesmässiga kvalifikationer i enlighet med vad som föreskrivs i direktiven 75/318 och 75/319.

Skyddet för folkhälsan befrämjas dessutom genom att ett generiskt läkemedel saluförs med hänvisning till samtliga de terapeutiska indikationer och administreringssätt samt all den dosering som de behöriga myndigheterna har godkänt för det i allt väsentligt överensstämmande originalläkemedlet. På så sätt blir det möjligt att dra den största möjliga terapeutiska nyttan av det generiska läkemedlet.

Den föreslagna tolkningen förhindrar till sist att de innovativa företag som har erhållit försäljningstillstånd för ett originalläkemedel utvecklar en förhalningstaktik med avseende

på i allt väsentligt överensstämmande läkemedel. En sådan taktik skulle kunna bestå i att med jämna mellanrum ansöka om tillstånd för nya terapeutiska indikationer och administreringssätt och/eller ny dosering för att förlänga skyddsperioden på sex eller tio år och försvåra lanseringen av generiska läkemedel på marknaden. Sådana förfaranden skulle vara oförenliga med den fria rörligheten för läkemedel inom gemenskapen och begränsa den fria konkurrensen inom den farmaceutiska sektorn utan att på något sätt öka skyddet för folkhälsan.

När det företag som är innehavare av försäljningstillståndet för originalläkemedlet erhåller tillstånd för nya administreringssätt eller ny dosering är det inte nödvändigt att företa någon relevant forskning som är i behov av särskilt skydd, eftersom den uppfinning som dessa ändringar medför är av relativt liten betydelse. Samma resonemang gäller för de nya terapeutiska indikationer för originalläkemedlet som hör till samma grupp som de redan godkända indikationerna.

59. Den föreslagna tolkningen är även förenlig med regeln om att undersökningar på människor och djur inte skall upprepas när de inte är absolut nödvändiga. Nya terapeutiska indikationer och administreringssätt och/eller ny dosering som har godkänts för ett originalläkemedel understöds nämligen av undersökningar som det innovativa företaget har genomfört och det är inte tillrådligt att upprepa dem endast därför att det inte har förflutit minst sex eller tio år från den tidpunkt då nämnda ändringar godkändes.

Enligt min uppfattning föreligger en relevant uppfinning endast när det företag som är innehavare av försäljningstillståndet för originalläkemedlet erhåller ett nytt tillstånd för en ny indikation av stor terapeutisk betydelse. I detta fall skall skyddsfristen på sex eller tio år för en ny indikation tillämpas för att skydda den uppfinning som läkemedelsföretaget har gjort, eftersom detta möjliggör en avkastning som täcker de omfattande investeringar som vanligtvis krävs för en betydande uppfinning. En ny indikation av stor terapeutisk betydelse kräver vanligtvis nya farmakologiska och toxikologiska undersökningar och kliniska prövningar som är lika omfattande som för att erhålla försäljningstillstånd för ett nytt läkemedel.

60. Även främjande av farmaceutiska uppfinningar och farmaceutisk forskning samt skyddet för de innovativa företagens industriella och kommersiella egendom säkerställs i lämplig utsträckning genom den tolkning av artikel 4.8 andra stycket a iii i direktiv 65/65 som jag föreslår.

61. Tillämpningen av denna tolkning av artikel 4.8 andra stycket a iii i direktiv 65/65 förutsätter en definition av vilka kriterier

som skall användas för att avgöra vilka de nya indikationer för originalläkemedlet är som utgör en terapeutisk uppfinning av stor betydelse som förtjänar tilläggsskydd.

62. MCA har låtit sig inspireras av förordning nr 541/95 för att bestämma när en ny terapeutisk indikation är av stor betydelse. Kommissionen, Glaxo, Wellcome, Squibb, Generics samt den svenska och den danska regeringen anser att det är fel att använda sig av nämnda förordning.

Enligt min uppfattning är det inte möjligt att ur förordning nr 541/95 härleda några kriterier för att avgöra om en ny indikation för ett originalläkemedel är av stor terapeutisk betydelse eller inte. Förordningen handlar om förfarandet och kompletterar bestämmelserna i artiklarna 7 och 7a i direktiv 65/65, vilka har ändrats genom direktiv 93/39 och vilka hänför sig till förfarandena för ömsesidigt erkännande av försäljningstillstånd för läkemedel som har meddelats av medlemsstaternas behöriga myndigheter. Genom förordning nr 541/95 utvidgas bestämmelserna om ömsesidigt erkännande till ändringar i villkoren för försäljningstillstånd för läkemedel. I denna förordning görs en åtskillnad mellan mindre ändringar och mer betydande ändringar. De sistnämnda ändringarna, som räknas upp i bilaga II till förordningen, innebär en radikal ändring i villkoren för ett försäljningstillstånd, vilket innebär att en ny ansökan om tillstånd skall lämnas in.

Det är, till skillnad från vad MCA har gjort, inte möjligt att likställa dessa mer betydande ändringar med nya indikationer av stor terapeutisk betydelse som kräver tilläggsskydd i enlighet med artikel 4.8 andra stycket a iii i direktiv 65/65. För det första anges i bilaga II till förordning nr 541/95 att "[d]enna bilaga fastställs utan att det påverkar tillämpningen av bestämmelserna i artikel 4 i direktiv 65/65/EEG ...". För det andra utgör en terapeutisk uppfinning inte en relevant omständighet för att beteckna ändringar som mer eller mindre betydande. Avslutningsvis är nämnda förordning endast en formföreskrift varför den endast harmoniserar de administrativa förfaranden som är tillämpliga på ändringar i villkoren för försäljningstillstånd, vilket gör att den inte går att tillämpa för att avgöra vilka grundläggande krav som skall uppfyllas vid meddelande av försäljningstillstånd enligt det förenklade förfarandet.

63. Enligt min uppfattning ankommer det på de behöriga nationella myndigheterna att i varje enskilt konkret fall bestämma om en ny indikation för ett originalläkemedel, vilken har varit godkänd under mindre än sex eller tio år, utgör en uppfinning av stor terapeutisk betydelse, så att den skall ges tilläggsskydd gentemot ett i allt väsentligt överensstämmande generiskt läkemedel. Vid denna

bedömning skall medlemsstaternas behöriga myndigheter, såsom kommissionen har påpekat, bland annat beakta följande kriterier:

— Läkemedlet skall kunna erhålla ett gemenskapsgodkännande för försäljning med stöd av tredje strecksatsen i del B i bilagan till förordning nr 2309/93 där det förutsätts att det vid Europeiska läkemedelsmyndigheten påvisas att läkemedlet är av betydande terapeutiskt intresse.

— Möjligheten att den nya terapeutiska indikationen skulle kunna erhålla patent [32] enligt Münchenkonventionen eller lagstiftningen i en medlemsstat. De ursprungliga terapeutiska indikationerna för ett originalläkemedel kan vara patentskyddade och det är också möjligt att erhålla patent för senare terapeutiska indikationer, förutsatt att de utgör en nyhet, resultatet av innovativ verksamhet och kan användas i praktiskt terapeutiskt syfte. Att en ny terapeutisk indikation för ett originalläkemedel kan skyddas med patent tyder på att indikationen innebär en terapeutisk uppfinning och är därför ett indicium som skall beaktas när det avgörs om den skall ges tilläggsskydd i förhållande till saluföringen av ett i allt väsentligt överensstämmande generiskt läkemedel.

— Omfattningen av de farmakologiska och toxikologiska undersökningarna och de kliniska prövningarna som det innovativa företaget har företagit för att upptäcka den nya terapeutiska indikationen för originalläkemedlet.

64. Dessa kriterier gör det möjligt för de behöriga nationella myndigheterna att göra en tillräckligt objektiv bedömning.

Den femte frågan

65. Denna fråga gäller huruvida artikel 4.8 andra stycket a iii i direktiv 65/65 eventuellt är ogiltig, eftersom den åsidosätter principerna om skydd för uppfinningar, icke-diskriminering, proportionalitet och/eller skydd för äganderätten.

66. High Court har i beslutet om hänskjutande inte närmare angett grunderna för att det har gjorts gällande att bestämmelsen i fråga möjligtvis är ogiltig, eftersom den är oförenlig med nämnda allmänna gemenskapsrättsliga principer. Personligen finner

32 — Domstolen har bedömt förhållandet mellan patent och försäljningstillstånd ur en annan synvinkel i dom av den 9 juli 1997 i mål C-316/95, Generics (REG 1997, s. I-3954).

jag inget i artikel 4.8 andra stycket a iii i direktiv 65/65 som står i strid med någon av dessa allmänna principer.

67. Skydd för uppfinningar har inte formellt erkänts som en allmän rättsprincip i domstolens rättspraxis. Det rör sig om en målsättning för gemenskapsbestämmelserna om saluföring av läkemedel som i sig nämns i olika gemenskapsnormer. [33] Principerna om icke-diskriminering [34] och proportionalitet [35] har däremot bekräftats av domstolens fasta rättspraxis.

I artikel 4.8 andra stycket a iii i direktiv 65/65 föreskrivs ett förenklat förfarande för försäljningstillstånd för generiska läkemedel som i allt väsentligt överensstämmer med originalläkemedel som har marknadsförts i åtminstone sex eller tio år. Vid detta förfarande skall de resultat av farmakologiska och toxikologiska undersökningar och kliniska prövningar användas som har framlagts av det innovativa företaget. Detta förfarande följer proportionalitetsprincipen, eftersom det är ändamålsenligt för att skydda folkhälsan, förhindra att undersökningar på människor och djur upprepas och skydda uppfinningar och farmaceutisk forskning. [36] Förfarandet ger dessutom inte upphov till någon diskriminering mellan innovativa företag och de företag som producerar generiska läkemedel, eftersom de förstnämnda företagen beviljas en skyddsperiod på sex eller tio år för sina uppfinningar, vilket gör det möjligt för dem att få avkastning som täcker investeringarna i forskning och utveckling av läkemedel, samtidigt som de sistnämnda företagen kan saluföra generiska läkemedel som i allt väsentligt överensstämmer med originalläkemedlen genom att använda sig av ett förenklat och billigare förfarande där de drar nytta av forskningsresultat från de innovativa företagen.

68. Vad gäller äganderätten har domstolen ansett att den utgör en rättighet som säkerställs i gemenskapens rättsordning men att den kan inskränkas under förutsättning att dessa inskränkningar faktiskt svarar mot mål av allmänintresse och att de med beaktande av det mål som skall förverkligas inte utgör ett orimligt och oacceptabelt ingripande som kränker själva kärnan i denna rättighet. [37] Att företag som producerar generiska läkemedel efter en skyddsperiod på sex eller tio år använder sig av de resultat av farmakologiska och toxikologiska undersökningar och kliniska prövningar som innovativa företag framlade för att erhålla försäljningstillstånd

33 — Se ovan punkt 51— 55.

34 — Dom av den 20 september 1988 i mål 203/86, Spanien mot rådet (REG 1988, s. 4563), punkt 14, och av den 15 april 1997 i mål C-22/94, Irish Farmers Association m. fl. (REG 1997, s. I-1809), punkt 34.

35 — Dom av den 29 februari 1996 i de förenade målen C-296/93 och C-307/93, Frankrike och Irland mot kommissionen (REG 1996, s. I-795), punkt 30, av den 5 oktober 1994 i mål C-280/93, Tyskland mot rådet (REG 1994, s. I-4973), punkt 90, och av den 13 november 1990 i mål C-331/88, Fedesa m. fl. (REG 1990, s. I-4023), punkt 14.

36 — Se ovan punkt 45— 56.

37 — Dom av den 13 juli 1989 i mål 5/88, Wachauf (REG 1989, s. 2609), punkt 15, av den 10 januari 1992 i mål C-177/90, Kühn (REG 1992, s. I-35), punkt 16, och av den 5 oktober 1994 i mål C-280/93, Tyskland mot rådet (REG 1994, s. I-4973; svensk specialutgåva, häfte 16), punkt 78.

för originalläkemedlet utgör inte en oproportionerlig begränsning av de innovativa företagens äganderätt till dessa resultat.

69. Jag ser följaktligen inte någon omständighet som påverkar giltigheten av artikel 4.8 andra stycket a iii i direktiv 65/65.

Förslag till avgörande

70. Mot bakgrund av vad som anförts föreslår jag att domstolen skall besvara tolkningsfrågorna på följande sätt:

1) Två läkemedel överensstämmer i allt väsentligt med varandra när de har samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning av aktiva substanser, när deras läkemedelsform är identisk och när deras bioekvivalens i förekommande fall har visats genom lämpliga undersökningar av biotillgängligheten.

2) De behöriga nationella myndigheterna har inget utrymme för skönsmässig bedömning för att avgöra om två läkemedel i allt väsentligt överensstämmer med varandra, vid tillämpningen av artikel 4.8 andra stycket a iii i rådets direktiv 65/65/EEG av den 26 januari 1965 om tillnärmning av bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar och som gäller farmaceutiska specialiteter.

3) Försäljningstillstånd för generiska läkemedel omfattar alla de indikationer och administreringssätt samt all den dosering som dittills har varit godkända för det i allt väsentligt överensstämmande originalläkemedel som har saluförts inom gemenskapen under minst sex eller tio år. De nya indikationerna för originalläkemedlet som har varit godkända under mindre än sex eller tio år omfattas emellertid också av en skyddsfrist på sex eller tio år när de utgör terapeutiska uppfinningar av stor betydelse.

4) Kommissionens förordning (EG) nr 541/95 av den 10 mars 1995 om granskning av ändringar av villkoren för ett försäljningstillstånd för ett läkemedel

utfärdat av den behöriga myndigheten i en medlemsstat saknar relevans vad gäller tillämpningen av artikel 4.8 andra stycket a iii i direktiv 65/65.

5) I detta mål har det inte framkommit någon omständighet som kan påverka giltigheten av artikel 4.8 andra stycket a iii i direktiv 65/65.