# CONCLUSIE VAN ADVOCAAT-GENERAAL P. LÉGER van 24 november 2005 [1]

1. Is een samengesteld geneesmiddel dat bestaat uit twee stoffen waarvan er één, die reeds bekend is, eigen farmacologische eigenschappen bezit en de andere een significante versterking van de therapeutische effecten van de eerste mogelijk maakt, een „samenstelling van werkzame stoffen van een geneesmiddel" in de zin van artikel 1, sub, b, van verordening (EEG) nr. 1768/92 van de Raad van 18 juni 1992 betreffende de invoering van een aanvullend beschermingscertificaat voor geneesmiddelen? [2]

2. Dat is in wezen de vraag die het Bundesgerichtshof (Duitsland) heeft gesteld in het kader van een beroep dat het Massachusetts Institute of Technology heeft ingesteld tegen de afwijzing door het Deutsche Patent- und Markenamt (Duits octrooi- en merkenbureau) van de aanvraag voor een aanvullend beschermingscertificaat voor het geneesmiddel Gliadel 7,7 mg implant (hierna: „Gliadel"), bestaande uit een werkzame stof, carmustine, en een polymere, biologisch afbreekbare drager, polifeprosan (hierna: „litigieuze samenstelling"). [3]

3. Nadat het Hof zich in een aantal zaken heeft uitgesproken over de geldigheid en uitlegging van verordening nr. 1768/92 [4], wordt het in de onderhavige zaak verzocht het begrip „samenstelling van werkzame stoffen van een geneesmiddel" in de zin van artikel 1, sub b, van verordening nr. 1768/92 te onderzoeken.

## I — Rechtskader

4. Verordening nr. 1768/92 voert een aanvullend beschermingscertificaat in, accessoir aan een eerder verleend nationaal of Europees octrooi, om de duur van de door dat octrooi toegekende rechten te verlengen. [5]

1 — Oorspronkelijke taal: Frans.

2 — PB L 182, blz. 1.

3 — De begrippen „werkzame stoffen" en „drager" worden in de punten 10 en 11 van deze conclusie gedefinieerd.

4 — Zie arresten van 13 juli 1995, Spanje/Raad (C-350/92, Jurispr. blz. I-1985); 23 januari 1997, Biogen (C-181/95, Jurispr. blz. I-357); 12 juni 1997, Yamanouchi Pharmaceutical (C-110/95, Jurispr. blz. I-3251), en 16 september 1999, Farmitalia (C-392/97, Jurispr. blz. I-5553).

5 — Zoals het Hof in punt 27 van het reeds aangehaalde arrest Spanje/Raad heeft aangegeven, roept het aanvullend beschermingscertificaat geen nieuw industrieel eigendomsrecht in het leven.

5. Deze verordening heeft tot doel bij te dragen tot de voortdurende verbetering van de volksgezondheid door onderzoek en innovatie op farmaceutisch gebied aan te moedigen door de verlening van aanvullende rechtsbescherming voor geneesmiddelen die het resultaat van een langdurig en kostbaar onderzoek zijn (eerste en tweede overweging van de considerans).

6. Farmaceutische onderzoeksactiviteiten vergen namelijk aanzienlijke investeringen, die pas kunnen worden afgeschreven wanneer de onderneming die deze doet voor een voldoende lange periode een monopolie verkrijgt voor de exploitatie van haar resultaten. Ter verzekering van de bescherming van de volksgezondheid is voor het in de handel brengen van een farmaceutische specialiteit [6] een vergunning [7] vereist, die pas na een lange en ingewikkelde procedure wordt verleend, zodat de periode die verloopt tussen de indiening van een aanvraag voor een octrooi en de verlening van de vergunning voor het in de handel brengen van het product de duur van de exclusieve exploitatie aanzienlijk terugbrengt, de investeerders ontmoedigt en het farmaceutisch onderzoek benadeelt [8] (derde en vierde overweging van de considerans). Door een dergelijke situatie bestaat het gevaar dat de in de lidstaten gevestigde Europese onderzoekcentra zich verplaatsen naar landen die een betere bescherming bieden [9] (vijfde overweging van de considerans).

7. Om een heterogene ontwikkeling van de nationale wetgevingen te voorkomen, die het vrije verkeer van geneesmiddelen in de interne markt zou kunnen belemmeren, voert verordening nr. 1768/92 derhalve een certificaat in dat de houder van een nationaal of een Europees octrooi in elke lidstaat op dezelfde voorwaarden kan verkrijgen (zesde en zevende overweging van de considerans).

8. Om geneesmiddelen voorts een voldoende effectieve bescherming te verlenen, die gelijkwaardig is aan die welke andere

6 — Volgens artikel 1, sub 1, van richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik (PB L 311, blz. 67) wordt onder „farmaceutische specialiteit" verstaan elk tevoren bereid geneesmiddel dat onder een speciale benaming en in een bijzondere verpakking in de handel wordt gebracht. Ter informatie wijs ik erop dat deze richtlijn recentelijk is gewijzigd door richtlijn 2004/27/EG van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 (PB L 136, blz. 34) en door richtlijn 2004/24/EG van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot wijziging, wat traditionele kruidengeneesmiddelen betreft, van richtlijn 2001/83/EG (PB L 136, blz. 85).

7 — Zie voor de vergunningsprocedure voor het in de handel brengen van geneesmiddelen richtlijn 65/65/EEG van de Raad van 26 januari 1965 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten (PB 1965, 22, blz. 369), gewijzigd en aangevuld door de Tweede richtlijn 75/319/EEG van de Raad van 20 mei 1975 (PB L 147, blz. 13). Deze twee teksten zijn vervangen door richtlijn 2001/83.

8 — De duur van de door een octrooi verleende bescherming in Europa bedraagt in het algemeen 20 jaar vanaf de datum van indiening van de aanvrage [zie, wat de Europese octrooien betreft, artikel 63, lid 1, van het Verdrag inzake de verlening van Europese octrooien van 5 oktober 1973; hierna: „Verdrag van München"]. Als gevolg van talloze fysisch-chemische, biologische of microbiologische, toxicologische, farmacologische en klinische testen die een aanvrager van een vergunning voor het in de handel brengen moet verrichten, kan de vergunningsprocedure evenwel ongeveer twaalf jaar duren. Voor de farmaceutische industrie resteert dus slechts een periode van circa 8 jaar voor de exploitatie van het octrooi. Deze situatie is het gevolg van administratieve procedures waarvan overigens wordt erkend dat zij noodzakelijk zijn voor de bescherming van de bevolking bij de verhandeling van geneesmiddelen.

9 — Dit zijn voornamelijk de Verenigde Staten van Amerika en Japan.

technologische sectoren [10] genieten, stelt de verordening de duur van de uitsluitende rechten van de houder van zowel een octrooi als een certificaat vast op vijftien jaar vanaf de afgifte van de eerste vergunning voor het in de handel brengen in de Gemeenschap (achtste overweging van de considerans).

9. Artikel 1 van verordening nr. 1768/1992 luidt als volgt:

„In deze verordening wordt verstaan onder:

a) geneesmiddel: elke enkelvoudige of samengestelde substantie, aangediend als hebbende therapeutische of profylactische eigenschappen met betrekking tot ziekten bij mens of dier, alsmede elke enkelvoudige of samengestelde substantie die aan mens of dier toegediend kan worden teneinde een medische diagnose te stellen of om organische functies bij mens of dier te herstellen, te verbeteren of te wijzigen;

b) product: de werkzame stof of de *samenstelling van werkzame stoffen van een geneesmiddel* [11];

c) basisoctrooi: een octrooi waardoor een sub b omschreven product als zodanig dan wel een werkwijze voor de verkrijging van een product of een toepassing van een product beschermd wordt en dat door de houder ervan aangewezen wordt met het oog op de procedure voor de verkrijging van een certificaat;

[...]"

10. Het begrip „werkzame stof" wordt in verordening nr. 1768/92 niet gedefinieerd. Het duidt een substantie aan, zoals een chemische samenstelling of een natuurlijke oplossing, die farmacologische of fysiologische eigenschappen bezit waarop het therapeutische effect is gebaseerd. [12]

11. Dit begrip moet worden onderscheiden van het begrip „drager". Volgens de lijst van referentiebegrippen van de in het kader van

10 — Dit streven komt thans tot uitdrukking in artikel 27, lid 1, van bijlage 1C van de Overeenkomst tot oprichting van de Wereldhandelsorganisatie, met het opschrift „Overeenkomst inzake de handelsaspecten van de intellectuele eigendom", die op 1 januari 1996 in werking is getreden. Dit artikel bepaalt dat „octrooirechten [kunnen] worden genoten zonder onderscheid op grond van [...] het gebied van de technologie [...]". Alle lidstaten en de Gemeenschap zelf zijn voor de onder hun bevoegdheid vallende aangelegenheden gebonden door deze TRIPs-Overeenkomst, die is goedgekeurd door besluit 94/800/EG van de Raad van 22 december 1994 betreffende de sluiting, namens de Europese Gemeenschap voor wat betreft de onder haar bevoegdheid vallende aangelegenheden, van de uit de multilaterale handelsbesprekingen in het kader van de Uruguay-Ronde (1986-1994) voortvloeiende overeenkomsten (PB L 336, blz. 1).

11 — Cursivering van mij.

12 — Zie artikel 3, punt 3, sub a, van verordening (EG) nr. 847/2000 van de Commissie van 27 april 2000 tot vaststelling van de uitvoeringsbepalingen inzake de criteria voor de aanwijzing van een geneesmiddel als weesgeneesmiddel en de definities van de begrippen „gelijkwaardig geneesmiddel" en „klinische superioriteit" (PB L 103, blz. 5).

de Raad van Europa opgestelde Europese farmacopee [13] is een drager een hulpstof die in beginsel therapeutisch inert is en die noodzakelijk is voor de productie, de toepassing of het behoud van de werkzame stof. Dragers dienen als vector of ondersteuning van de werkzame stof en dragen aldus bij aan bepaalde eigenschappen van het product, zoals de stabiliteit, de galenische vorm [14], of de tolerantie van de patiënt voor dit product.

12. Artikel 2 van verordening nr. 1768/92 definieert de werkingssfeer daarvan als volgt:

„Ieder op het grondgebied van een lidstaat door een octrooi beschermd product dat, voordat het in de handel wordt gebracht, [...] als geneesmiddel aan een administratieve vergunningsprocedure onderworpen is, kan [...] voorwerp van een certificaat zijn."

13 — Besluit 94/358/EG van de Raad van 16 juni 1994 houdende aanvaarding namens de Europese Gemeenschap van het Verdrag inzake de samenstelling van een Europese farmacopee (PB L 158, blz. 17). De farmacopee, die vroeger Codex werd genoemd, is een officiële verzameling voor apothekers die de nomenclatuur van de geneesmiddelen en de beschrijving daarvan bevat.

14 — De galenica is een wetenschap met behulp waarvan voor elke werkzame stof de meest geschikte therapeutische aanbiedingsvorm voor de behandeling van een bepaalde ziekte kan worden gevonden. De galenische vorm van een geneesmiddel is de vorm waarin het wordt aangeboden (tablet, siroop, pommade, gel, zetpil, poeder, enzovoort) en de wijze waarop het door het organisme wordt opgenomen (langdurige gecontroleerde afgifte, maagzuurresistent, enzovoort).

13. Artikel 3 van deze verordening noemt de voorwaarden voor de verkrijging van het certificaat, namelijk dat het „product" wordt beschermd door een van kracht zijnd basisoctrooi in de lidstaat waar de aanvraag wordt ingediend; dat voor het product een van kracht zijnde vergunning voor het in de handel brengen is verkregen; dat voor het product niet eerder een certificaat is verkregen, en ten slotte dat de genoemde vergunning de eerste vergunning is voor het in de handel brengen van het product als geneesmiddel.

14. Artikel 4 van de verordening, die het voorwerp van de door het certificaat verleende bescherming definieert, luidt als volgt:

„Binnen de grenzen van de door het basisoctrooi verleende bescherming strekt de door het certificaat verleende bescherming zich alleen uit tot het product dat valt onder de vergunning voor het in de handel brengen van het overeenkomstige geneesmiddel, voor ieder gebruik van het product als geneesmiddel, waarvoor vergunning is gegeven vóór de vervaldatum van het certificaat."

15. Volgens artikel 5 van de verordening verleent het certificaat dezelfde rechten als die welke door het basisoctrooi worden verleend en is het onderworpen aan dezelfde beperkingen en verplichtingen.

16. Krachtens artikel 13 van verordening nr. 1768/92 geldt het certificaat vanaf het verstrijken van de wettelijke duur van het

basisoctrooi, voor een duur die gelijk is aan de periode die is verstreken tussen de datum van de aanvraag voor het basisoctrooi en de datum van de eerste vergunning voor het in de handel brengen in de Gemeenschap, verminderd met een periode van vijf jaar. De duur van het certificaat kan echter ten hoogste vijf jaar bedragen, gerekend vanaf de datum waarop het is ingegaan.

## II — De feiten en het hoofdgeding

17. Verzoeker in het hoofdgeding, het Massachusetts Institute of Technology (hierna: „MIT"), is houder van een Europees octrooi (hierna: „basisoctrooi"), waarvoor het op 29 juli 1987 een aanvraag had ingediend. Een van de conclusies van dit octrooi, conclusie 8, heeft betrekking op „een samenstelling van een matrix met hoog moleculair gewicht [...] en een bioactieve substantie".

18. Bij besluit van 3 augustus 1999 is in Duitsland een vergunning verleend voor het in de handel brengen van Gliadel, dat, zoals gezegd, bestaat uit een werkzame stof, carmustine, en een polymere, biologisch afbreekbare drager, polifeprosan.

19. Uit het basisoctrooi blijkt dat polifeprosan is ontwikkeld om een biologisch afbreekbare matrix die kan zorgen voor gecontroleerde in-vivo-afgifte van werkzame substanties, beschikbaar te stellen voor biomedische toepassingen. [15] Camustine is een zeer cytotoxische werkzame substantie, die al vele jaren in de intraveneuze chemotherapie wordt gebruikt, in combinatie met inerte dragers en farmaceutische hulpstoffen, met name voor de behandeling van hersentumoren (kwaadaardig glioom). Volgens verzoeker in het hoofdgeding heeft het gebruik van deze werkzame stof tot op heden het leven van patiënten niet significant kunnen verlengen.

20. Gliadel is geïndiceerd voor de behandeling van recidiverende hersentumoren als aanvulling op chirurgie. Het wordt toegediend in de vorm van een wafer die in de schedelholte wordt ingeplant na chirurgische resectie van de hersentumor. De werking ervan bestaat in de langzame en gecontroleerde afgifte van de werkzame stof uit de drager polifeprosan, om terugkeer van de tumor te vertragen. Volgens verzoeker in het hoofdgeding kan het gecombineerde gebruik van carmustine en polifeprosan het leven van patiënten met enkele maanden verlengen, doordat een veel hogere, maar toch constante, dosis van de werkzame stof op het tumorbed kan worden overgebracht.

15 — Zie Nederlandse versie van de verwijzingsbeslissing, blz. 4, en beschrijving van het basisoctrooi, blz. 2 en 3.

21. Het MIT heeft een aanvraag voor een aanvullend beschermingscertificaat voor Gliadel ingediend bij het Deutsche Patent- und Markenamt. Primair werd afgifte van een certificaat voor carmustine in combinatie met polifeprosan aangevraagd. De subsidiaire aanvraag betrof enkel de afgifte van een certificaat voor carmustine.

22. Bij besluit van 16 oktober 2001 heeft het Deutsche Patent- und Markenamt de primaire aanvraag afgewezen, op grond dat polifeprosan geen werkzame stof is in de zin van de artikelen 1, sub b, en 3 van verordening nr. 1768/92. Verder was het van mening dat het geen certificaat kon afgeven voor carmustine alleen, aangezien voor deze werkzame stof reeds vele jaren een vergunning voor het in de handel brengen bestond. [16]

23. Verzoeker in het hoofdgeding heeft tegen dit besluit een klacht ingediend bij het Bundespatentgericht, dat de klacht bij beslissing van 25 november 2002 heeft afgewezen. Volgens het Bundespatentgericht was aan de voorwaarden voor de verkrijging van een certificaat in casu niet voldaan, omdat een combinatie van carmustine en polifeprosan geen „product" is in de zin van artikel 1, sub b, van verordening nr. 1768/92. Het was namelijk van mening dat het begrip „samenstelling van werkzame stoffen van een geneesmiddel" in de zin van dat artikel noodzakelijkerwijs de aanwezigheid van twee werkzame stoffen inhoudt, elk met eigen therapeutische effecten. Gliadel bevat evenwel slechts één werkzame stof: carmustine.

24. Het MIT heeft vervolgens bij het Bundesgerichtshof (Duitsland) „Rechtsbeschwerde" ingesteld tegen de beslissing van het Bundespatentgericht. Tot staving daarvan voert verzoeker in het hoofdgeding aan dat polifeprosan noch een drager, noch enkel een hulpstof is. Polifeprosan is naar zijn mening namelijk een onontbeerlijk bestanddeel van Gliadel, daar het de toediening van carmustine op een therapeutisch relevante manier mogelijk maakt bij de behandeling van kwaadaardige hersentumoren, en aldus bijdraagt aan de werking van het geneesmiddel. Zonder deze biologisch afbreekbare substantie is een zo nauwkeurige toediening van carmustine, die overigens bij toediening in één keer wegens de hoge toxiciteit ervan dodelijk zou zijn, volgens het MIT niet mogelijk.

## III — De prejudiciële vragen

25. Het Bundesgerichtshof vraagt zich af hoe het begrip „samenstelling van werkzame stoffen van een geneesmiddel" in artikel 1, sub b, van verordening nr. 1768/92 moet worden uitgelegd.

16 — Ter informatie: de eerste vergunning voor het in de handel brengen van carmustine is op 6 maart 1973 in het Verenigd Koninkrijk verleend.

26. Het wijst er om te beginnen op dat de begrippen „werkzame stof" en „samenstelling van werkzame stoffen" communautaire begrippen vormen die deel uitmaken van het Europese recht en als zodanig autonoom moeten worden uitgelegd.[17] Het merkt op dit punt op dat deze begrippen noch in verordening nr. 1768/92, noch in de rechtspraak van het Hof worden gedefinieerd.

27. Vervolgens stelt de verwijzende rechter dat het begrip „samenstelling van werkzame stoffen" op twee manieren kan worden uitgelegd.

28. Volgens het Bundesgerichtshof kan dit begrip aldus wordt uitgelegd dat elk van de elementen van deze samenstelling een werkzame stof met therapeutische effecten is.

29. In dit verband wijst het op het verschil in verordening nr. 1768/92 tussen de begrippen „geneesmiddel" en „product". Artikel 1, sub a, van deze verordening definieert het begrip „geneesmiddel" namelijk als *„elke enkelvoudige of samengestelde substantie*[18], aangediend als hebbende therapeutische of profylactische eigenschappen met betrekking tot ziekten bij mens of dier". Anderzijds definieert artikel 1, sub b, van deze verordening het begrip „product" als *„de werkzame stof* of de samenstelling van *werkzame stoffen"*[19] van een geneesmiddel. Volgens het Bundesgerichtshof zou het onderscheid tussen deze twee formuleringen erop kunnen wijzen dat het begrip „product" enkel betrekking heeft op de werkzame stoffen of de combinatie van twee of meer werkzame stoffen in de samenstelling van een geneesmiddel. Omdat polifeprosan slechts een drager is zonder therapeutisch effect, zou het door het MIT aangevraagde certificaat dus niet kunnen worden afgegeven.

30. De verwijzende rechter twijfelt echter aan deze eerste uitlegging. Hij wijst er namelijk op dat de Commissie van de Europese Gemeenschappen in de toelichting bij haar voorstel voor een verordening[20] aangeeft dat ieder onderzoek dat op farmaceutisch gebied wordt uitgevoerd en dat kan worden geoctrooieerd, moet worden aangemoedigd, ongeacht of het nu gaat om een nieuw product, een nieuw procédé om een nieuw of reeds bekend product te verkrijgen, een nieuwe toepassing van een product dan wel een nieuwe samenstelling die een nieuw of reeds bekend product bevat. Volgens de verwijzende rechter zou dus kunnen worden aangenomen dat de combinatie van een nieuwe drager en een bekende werkzame stof in aanmerking komt voor een aanvul-

17 — De verwijzende rechter verwijst naar het arrest van 7 december 1995, Rockfon (C-449/93, Jurispr. blz. I-4291, punt 28).

18 — Cursivering van mij.

19 — Cursivering van mij.

20 — Voorstel voor een verordening (EEG) van de Raad betreffende de invoering van een aanvullend beschermingscertificaat voor geneesmiddelen [COM(90) 101 def. — SYN 255 van 11 april 1990, punt 29, lid 2, hierna: „toelichting van de Commissie"].

lend beschermingscertificaat, als door die combinatie een nieuw geneesmiddel ontstaat waarbij de therapeutische effecten van de werkzame stof door de bijkomende substantie worden bepaald en gecontroleerd.

31. Het Bundesgerichtshof constateert dat in een aantal lidstaten van de Gemeenschap reeds voor deze laatste interpretatie is gekozen, daar de Franse Republiek en het Verenigd Koninkrijk een aanvullend beschermingscertificaat hebben verleend voor de litigieuze samenstelling. [21]

32. In het licht van deze overwegingen heeft het Bundesgerichtshof besloten de behandeling van de zaak te schorsen en het Hof de volgende prejudiciële vragen te stellen:

„1) Houdt het begrip ‚samenstelling van werkzame stoffen van een geneesmiddel' in de zin van artikel 1, sub b, van verordening [nr. 1768/92] in dat alle bestanddelen van de samenstelling werkzame stoffen met therapeutisch effect moeten zijn?

2) Is er ook sprake van een ‚samenstelling van werkzame stoffen van een geneesmiddel' wanneer een samenstelling van stoffen uit twee bestanddelen bestaat, waarbij het ene bestanddeel een werkzame stof is met een bekend therapeutisch effect voor een bepaalde indicatie, en het andere bestanddeel een farmaceutische vorm van het geneesmiddel mogelijk maakt die leidt tot een andere werking van het geneesmiddel voor die indicatie (in-vivo-implantaat met gecontroleerde afgifte van de werkzame stof ter voorkoming van toxische effecten)?"

## IV — Analyse

33. Met deze twee prejudiciële vragen, die samen moeten worden onderzocht, wenst de verwijzende rechter in wezen te vernemen of het begrip „samenstelling van werkzame stoffen van een geneesmiddel" in de zin van artikel 1, sub b, van verordening nr. 1768/92 aldus moet worden uitgelegd dat het een samenstelling van twee stoffen omvat waarvan er slechts één eigen farmacologische eigenschappen heeft voor een bepaalde indicatie, en de andere noodzakelijk is voor de therapeutische werking van de eerste stof voor die indicatie.

34. Het probleem is dat het begrip „product", dat, zoals gezegd, in artikel 1, sub b, van deze verordening wordt gedefinieerd, uitsluitend spreekt van „de werkzame stof of de samenstelling van werkzame stoffen van een geneesmiddel".

21 — Uit blz. 5 van de Nederlandse versie van de verwijzingsbeslissing blijkt dat in Frankrijk (sinds 7 juli 2000) en in het Verenigd Koninkrijk (sinds 16 januari 2003) reeds een aanvullend beschermingscertificaat voor de combinatie van carmustine en polifeprosan is afgegeven.

35. Deze restrictieve definitie berust op het reeds genoemde feit dat verordening nr. 1768/92 voornamelijk tot doel heeft het aan een octrooihouder toegekende monopolie voor de exploitatie van een product met maximaal vijf jaar te verlengen. Deze aanvullende bescherming schort dus het tijdstip waarop het betrokken product tot het publieke domein gaat behoren en de verhandeling ervan aan concurrentie kan worden onderworpen, met dezelfde periode op.

36. Het Bundesgerichtshof vraagt derhalve of de werkingssfeer van een aanvullend beschermingscertificaat moet worden uitgebreid tot een samenstelling als in het hoofdgeding aan de orde is.

37. Mijns inziens moet deze vraag bevestigend worden beantwoord.

38. Weliswaar veronderstelt artikel 1, sub b, van verordening nr. 1768/92 volgens de formulering ervan in beginsel dat er sprake is van een samenstelling van twee of meer werkzame stoffen, maar dat betekent mijns inziens nog niet dat op basis van een zuiver letterlijke uitlegging van deze bepaling kan worden uitgesloten dat een samenstelling van een werkzame stof en een drager een „product" in de zin van deze verordening is in het bijzondere geval waarin laatstgenoemde noodzakelijk is voor de therapeutische werking van de werkzame stof.[22]

39. Een dermate restrictieve uitlegging van de litigieuze bepaling zou niet stroken met de algemene systematiek van de verordening waarvan zij deel uitmaakt, noch, bovenal, met de door de gemeenschapswetgever nagestreefde doelstellingen.

A — *De algemene systematiek van verordening nr. 1768/92*

40. Door verordening nr. 1768/92 wordt, zoals gezegd, een beschermingsstelsel ingevoerd *in aanvulling* op de door een basisoctrooi verleende bescherming. Zoals uit de artikelen 3, 4 en 5 van de verordening blijkt, is het certificaat nauw verbonden met het eerder verleende nationale of Europese octrooi en met de door de bevoegde nationale autoriteiten verleende vergunning voor het in de handel brengen.

22 — Geen van de andere taalversies van de verordening kan mijn twijfels over de manier waarop deze bepaling dient te worden uitgelegd, wegnemen. Met name de Engelse („combination of active ingredients of a medicinal product"), Duitse „Wirkstoffzusammensetzung eines Arzneimittels"), Spaanse („composición de principios activos de un medicamento"), Italiaanse („composizione di principi attivi di un medicinale") en Nederlandse versie („samenstelling van werkzame stoffen van een geneesmiddel") zijn vergelijkbaar met de Franse versie.

41. Volgens artikel 3, sub a en b, van de verordening kan het certificaat slechts worden afgegeven indien het betrokken product wordt beschermd door een basisoctrooi en voor het product een vergunning voor het in de handel brengen is verkregen.

42. Anderzijds blijft de door het certificaat verleende bescherming volgens artikel 4 van deze verordening binnen de grenzen van de door het basisoctrooi verleende bescherming en strekt zij zich alleen uit tot het product dat valt onder de vergunning voor het in de handel brengen.

43. Ten slotte geniet de houder van het certificaat volgens artikel 5 van de verordening niet alleen *dezelfde rechten* als die welke door het basisoctrooi worden verleend, maar is hij ook onderworpen aan *dezelfde beperkingen* en *verplichtingen* [23] als die welke het basisoctrooi oplegt.

44. Het aanvullend beschermingscertificaat vormt dus de natuurlijke verlenging van het basisoctrooi. In deze omstandigheden verzet mijns inziens niets zich ertegen dat een farmaceutische samenstelling die niet alleen wordt beschermd door een octrooi, maar waarvoor ook een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, een aanvullende bescherming geniet, indien deze samenstelling voorts tot de therapeutische innovaties behoort waarvan de ontwikkeling door verordening nr. 1768/92 wordt aangemoedigd. [24]

45. Daaruit volgt dat de algemene systematiek van verordening nr. 1768/92 niet in de weg staat aan de afgifte van een aanvullend beschermingscertificaat voor een samenstelling als in het hoofdgeding aan de orde is, waarvoor, zoals gezegd, een basisoctrooi en een vergunning voor het in de handel brengen als geneesmiddel is verleend, maar juist pleit voor de afgifte van een dergelijk certificaat, voor zover aan alle overige toepassingsvoorwaarden is voldaan. [25]

46. Deze conclusie dringt zich temeer op wanneer men de belangrijkste doelstellingen van de verordening onderzoekt.

B — *De doelstellingen van verordening nr. 1768/92*

47. In de eerste plaats vergt het doel van de voortdurende verbetering van de volksge-

23 — Cursivering van mij.

24 — Deze analyse wordt overigens bevestigd door punt 29, lid 2, van de toelichting van de Commissie bij haar voorstel voor een verordening, waarin zij aangeeft dat dit voorstel niet in enige uitsluiting voorziet, en opmerkt dat „ieder onderzoek op farmaceutisch gebied, mits daardoor een nieuwe uitvinding ontstaat die kan worden geoctrooieerd [...], zonder onderscheid moet worden aangemoedigd en in aanmerking moet kunnen komen voor een aanvullend beschermingscertificaat, wanneer voorts aan alle voorwaarden voor de toepassing van het voorstel is voldaan".

25 — In casu is conform artikel 3, sub c en d, van verordening nr. 1768/92 niet eerder een aanvullend beschermingscertificaat voor de litigieuze samenstelling verkregen en is de op 3 augustus 1999 door de Duitse autoriteiten verleende vergunning voor het in de handel brengen van Gliadel de eerste vergunning.

zondheid dat aan innovaties die de therapeutische werking van werkzame stoffen kunnen versterken, voldoende rechtsbescherming wordt verleend. [26]

48. Mijns inziens is het namelijk niet voldoende het onderzoek en de ontwikkeling van nieuwe werkzame stoffen aan te moedigen om voor een voortdurende verbetering van de gezondheidszorg te zorgen. Met het MIT en de Commissie [27] ben ik van mening dat het noodzakelijk is het onderzoek van nieuwe toepassingen van bestaande werkzame stoffen te stimuleren door de ontwikkeling van hulpstoffen die het gebruik ervan mogelijk maken of de farmacologische eigenschappen ervan voor een bepaalde therapeutische indicatie kunnen versterken. Zoals in het hoofdgeding het geval lijkt te zijn, zou dit er namelijk toe kunnen leiden dat niet alleen nieuwe toedieningswijzen worden bedacht die beter zijn toegesneden op de specifieke behoeften van de patiënt [28], en de werking van farmaceutische combinaties wordt verbeterd, maar dat ook het gebruik veiliger wordt als gevolg van de vermindering van ongewenste gevolgen. [29] Wanneer dergelijke onderzoeken niet worden verricht, zouden veel patiënten mijns inziens genoegen moeten nemen met een niet-optimale behandeling.

49. Dit lijkt in het bijzonder op te gaan voor de behandeling van neurologische aandoeningen, zoals kwaadaardige hersentumoren. Zoals het MIT in zijn opmerkingen stelt [30], werken de voor de behandeling van hersenkanker aangeboden therapieën, zoals chemotherapie, niet omdat de werkzame stoffen die intraveneus worden toegediend niet door de hematocerebrale barrière heen kunnen komen. [31] Biofarmaceutische laboratoria hebben dan ook nieuwe technieken onderzocht en ontwikkeld om de werkzame stof op efficiënte wijze toe te dienen en door deze barrière heen te leiden.

50. Tot deze technieken behoort met name de ontwikkeling van biologisch afbreekbare matrixen, zoals de drager polifeprosan, die in het hoofdgeding aan de orde is. Hoewel deze drager geen eigen farmacologische eigenschappen heeft, maakt hij het niet alleen mogelijk de door de werkzame stof beoogde therapeutische werking significant te versterken door een nieuwe en inventieve toedieningswijze, maar ook de schadelijke bijwerkingen van de intraveneuze toediening

26 — Zie de eerste en de tweede overweging van de considerans van verordening nr. 1768/92.

27 — Ik verwijs naar de mondelinge opmerkingen van het MIT en naar punt 21 van de schriftelijke opmerkingen van de Commissie.

28 — Zoals de kamer van beroep van het Europees Octrooibureau heeft geoordeeld in beschikking T-290/86 (PB EOB 1992, 414) kan de toedieningswijze een beslissende factor vormen bij een medische behandeling.

29 — Zie blz. 4 van de Nederlandse versie van de verwijzingsbeslissing, en blz. 5 van de schriftelijke opmerkingen van het MIT.

30 — Zie schriftelijke opmerkingen van het MIT, blz. 5, en mondelinge opmerkingen.

31 — De hematocerebrale barrière (of „bloed-hersenbarrière") bestaat uit capillaire cellen die een neurobeschermende rol spelen en de toegang tot de hersenen van substanties en voedingsstoffen die essentieel zijn voor de werking daarvan streng controleren. Deze barrière houdt aldus schadelijke stoffen, bijvoorbeeld infectiekiemen, tegen en verhindert deze met het bloed door te dringen in de hersenen. Het nadeel van dit beschermingsstelsel is evenwel dat het ook de toegang tot het hersenweefsel verhindert van medicinale stoffen, zoals gebruikt in de chemotherapie.

van carmustine door de geleidelijke afgifte ervan te voorkomen. [32]

51. Met de Commissie [33] ben ik van mening dat deze combinatie de werkzame stof volledig nieuwe eigenschappen geeft in termen van efficiëntie en gebruiksveiligheid. In deze omstandigheden is het mijns inziens voor de afgifte van het certificaat niet relevant dat de werkzame stof al vele jaren bekend is en gebruikt wordt voor de behandeling van kwaadaardige gliomen [34], omdat zij dergelijke farmaceutische eigenschappen niet bezat.

52. Daar deze nieuwe behandelingsmethode een belangrijke therapeutische vooruitgang lijkt te zijn bij de behandeling van hersentumoren [35], zou het mijns inziens te betreuren zijn als zij niet op dezelfde wijze werd beschermd als de onderzoeken die enkel werkzame stoffen betreffen. Doordat de methode onmiskenbaar in het actieplan van de Gemeenschap inzake de bestrijding van kanker [36] past, draagt zij namelijk overduidelijk bij aan de in de eerste overweging van de considerans van verordening nr. 1768/92 bedoelde voortdurende verbetering van de volksgezondheid.

53. In de tweede plaats beoogt deze verordening geneesmiddelen die het resultaat zijn van een langdurig en kostbaar onderzoek, een rechtsbescherming te verlenen die zowel voldoende moet zijn om de farmaceutische industrie in staat te stellen de gedane investeringen af te schrijven, als gelijkwaardig aan die welke andere technologische sectoren genieten. [37]

54. Zoals volgt uit de negende overweging van de considerans van deze verordening, moet deze rechtsbescherming evenwel evenredig zijn, om de realisering van een aantal politieke, economische en sociale concurrerende belangen, zoals het in de handel brengen van generieke geneesmiddelen, niet in gevaar te brengen.

32 — Zoals reeds gezegd, blijkt uit de verwijzingsbeslissing (blz. 3 en 4) en de schriftelijke opmerkingen van het MIT dat carmustine een zeer toxische substantie is. De intraveneuze toediening ervan leidt tot zware schadelijke bijwerkingen voor de patiënt. Toediening in één keer kan zelfs dodelijk zijn.

33 — Zie schriftelijke opmerkingen van de Commissie, punt 18, en mondelinge opmerkingen.

34 — Zie verwijzingsbeslissing, blz. 3 en 4.

35 — Zie mondelinge opmerkingen van het MIT.

36 — Besluit nr. 646/96/EG van het Europees Parlement en de Raad van 29 maart 1996 tot vaststelling van een actieplan voor kankerbestrijding in het kader van de actie op het gebied van de volksgezondheid (1996-2000) (PB L 95, blz. 9), gewijzigd bij besluit nr. 521/2001/EG van het Europees Parlement en de Raad van 26 februari 2001 houdende verlenging van bepaalde bij de besluiten nr. 645/96/EG, nr. 646/96/EG, nr. 647/96/EG, nr. 102/97/EG, nr. 1400/97/EG en nr. 1296/1999/EG vastgestelde communautaire actieprogramma's op het gebied van de volksgezondheid en tot wijziging van deze besluiten (PB L 79, blz. 1). In het kader van dit programma vraagt de Gemeenschap met name om intensivering van de onderzoeks- en ontwikkelingsactiviteiten op het gebied van de behandeling van deze ziekte.

37 — Zie de tweede, vierde en achtste overweging van de considerans van verordening nr. 1768/92.

55. Ter voorkoming van het gevaar van monopolisering van de markt door de verlening van een aanvullende bescherming voor elk nieuw geneesmiddel waarbij geen sprake is van therapeutische innovatie, beperkt de verordening de werkingssfeer van het certificaat dan ook tot enkel de werkzame stof of de samenstelling van werkzame stoffen in een geneesmiddel. [38]

56. Zoals de Commissie in haar toelichting uiteenzet [39], bevat een groot deel van de in de handel gebrachte geneesmiddelen namelijk weinig of geen vernieuwende elementen. Het komt zeer vaak voor dat voor een en dezelfde werkzame stof achtereenvolgens meerdere vergunningen voor het in de handel brengen worden afgegeven naar aanleiding van geringe wijzigingen in de farmaceutische vorm, de dosering, de samenstelling (ander zout of ester) of de indicatie. Zo kan bijvoorbeeld aspirine, een werkzame stof, momenteel in de handel worden gebracht in poeder- of tabletvorm, of in oplosbare vorm, als bruistablet of met een vitaminesupplement.

57. In deze omstandigheden is het evident dat niet bij elke geringe verandering van de kenmerken van de samenstelling van een geneesmiddel een aanvullend beschermingscertificaat kan worden afgegeven. Als dat het geval zou zijn, zou de verlening van een aanvullende bescherming niet in verhouding staan tot de waarde van de uitvinding en de door verordening nr. 1768/92 nagestreefde doelstellingen in gevaar brengen.

58. Dat is in casu evenwel niet het geval. Het Hof is namelijk geadieerd in een zaak waarin de litigieuze samenstelling een belangrijke innovatie vormt die het resultaat is van een langdurig en kostbaar onderzoek, dat deze verordening juist beoogt te beschermen. [40]

59. Als een product van dit type niet onder het certificaat zou vallen, zou de daaraan verleende rechtsbescherming mijns inziens absoluut onvoldoende zijn om de onderzoekslaboratoria in staat te stellen de geïnvesteerde ontwikkelingskosten terug te verdienen en, a fortiori, om rechtmatig profijt te trekken van hun innovatie. In casu zou het MIT namelijk nog maar acht jaar een uitsluitend recht hebben [41], wat een veel kortere bescherming is dan die welke andere technologische sectoren genieten.

38 — Een geneesmiddel is in het algemeen samengesteld uit een of meer werkzame stoffen, excipiënten en bestanddelen die het middel zijn farmaceutische vorm geven (zie bijlage I, deel 2, A, sub 1, punt 1.1, van richtlijn 2001/83).

39 — Zie punten 11 en 24, tweede paragraaf, van de toelichting van de Commissie.

40 — Volgens de tweede overweging van de considerans van verordening nr. 1768/92 kunnen „[...] *geneesmiddelen, met name die welke het resultaat van een langdurig en kostbaar onderzoek zijn* [cursivering van mij], in de Gemeenschap en in Europa slechts verder [...] worden ontwikkeld als zij onder een gunstige regeling vallen die voldoende bescherming biedt om een dergelijk onderzoek aan te moedigen".

41 — Uit blz. 2 en 3 van de Nederlandse versie van de verwijzingsbeslissing blijkt dat de aanvraag voor het basisoctrooi op 29 juli 1987 is ingediend (dit octrooi loopt op 29 juli 2007 af) en dat de vergunning voor het in de handel brengen van Gliadel op 3 augustus 1999 in Duitsland is verleend.

60. Mijns inziens zou een dergelijke situatie de onderzoekscentra in de lidstaten ervan weerhouden te investeren in de ontwikkeling van medicinale samenstellingen als die welke in het hoofdgeding aan de orde zijn, terwijl dit soort onderzoeken essentieel is voor de vooruitgang van de gezondheidszorg en voor de concurrentiekracht van de communautaire farmaceutische industrie. [42]

61. Gelet op het bovenstaande ben ik van mening dat het begrip „samenstelling van werkzame stoffen van een geneesmiddel" in de zin van artikel 1, sub b, van verordening nr. 1768/92 ook samenstellingen moet omvatten als die welke in het hoofdgeding aan de orde zijn.

62. Meer in het bijzonder ben ik van mening dat, wanneer het voor de doeltreffende behandeling van bepaalde ziekten noodzakelijk is dat een werkzame stof gecombineerd wordt met een substantie die weliswaar geen eigen farmacologische eigenschappen heeft, maar wel de doeltreffende therapeutische werking van de biologisch werkzame substantie mogelijk maakt, deze samenstelling onder het begrip „samenstelling van werkzame stoffen" van artikel 1, sub b, van verordening nr. 1768/92 moet vallen. Het criterium om uit te maken of een samenstelling van een werkzame stof en een drager onder het begrip „samenstelling van werkzame stoffen" valt, is dus of de drager noodzakelijk is voor de therapeutische doeltreffendheid van de werkzame stof.

63. Ter terechtzitting is de Franse regering ingegaan op de problemen waarmee de nationale instanties belast met de afgifte van het certificaat [43] zouden worden geconfronteerd bij de toepassing van dit criterium. De Franse Republiek heeft met name haar bezorgdheid geuit over het gevaar van afwijkende praktijken in de verschillende lidstaten.

64. Deze alleszins legitieme bezorgdheid doet mijns inziens niets af aan mijn analyse.

65. Enerzijds denk ik niet dat de toepassing van dit criterium, dat voor alle lidstaten geldt, speciale problemen zal opleveren.

66. De nationale instanties beschikken mijns inziens namelijk over voldoende noodzakelijke informatie om dit criterium te kunnen toepassen. De aanvraag voor een aanvullend beschermingscertificaat vergt namelijk een onderzoek van zowel het basisoctrooi als de

42 — Zoals de Commissie in punt 6 van haar toelichting stelt, vermindert het aantal moleculen van Europese oorsprong in het onderzoeks- en ontwikkelingsstadium sinds de jaren tachtig constant, terwijl de marktaandelen van de farmaceutische laboratoria in de Verenigde Staten en Japan als gevolg van een gunstiger innovatieklimaat blijven groeien.

43 — Hierna: „nationale instanties".

vergunning voor het in de handel brengen.[44] Zo maakt de beschrijving van de uitvinding in het basisoctrooi het mogelijk de uitvinding waarvoor bescherming wordt gevraagd en de voordelige gevolgen daarvan tegen de achtergrond van de stand van de techniek toe te lichten.[45] Wat de vergunning voor het in de handel brengen betreft, deze bevat zeer gedetailleerde gegevens over de kenmerken van het geneesmiddel en de bestanddelen ervan, alsook over de farmaceutische eigenschappen en de therapeutische werking ervan.[46]

67. Anderzijds denk ik dat, ook al bestaat er een kans op uiteenlopende beoordelingen door de nationale instanties bij de toepassing van dit criterium, dit risico nu eenmaal inherent is aan de procedure voor de afgifte van het certificaat. Ook al beoogt verordening nr. 1768/92 in alle lidstaten uniforme voorwaarden te scheppen voor de verlening van het certificaat[47], blijft de afgifteprocedure immers een nationale procedure.[48]

Zoals bij de afgifte van een nationaal octrooi is een zekere mate van beoordeling door de nationale instanties onvermijdelijk, en bij de verlening van octrooibescherming op nationaal niveau blijft de rechtstraditie van elke lidstaat mijns inziens een belangrijke rol spelen.[49]

68. Gelet op het voorgaande, geef ik het Hof in overweging op de prejudiciële vragen te antwoorden dat het begrip „samenstelling van werkzame stoffen van een geneesmiddel" in de zin van artikel 1, sub b, van verordening nr. 1768/92 aldus moet worden uitgelegd dat het niet in de weg staat aan de afgifte van een aanvullend beschermingscertificaat voor een samenstelling van twee stoffen waarvan er één, die reeds bekend is, eigen farmacologische eigenschappen heeft voor een bepaalde indicatie, en de andere noodzakelijk is voor de therapeutische werking van de eerste stof voor die indicatie.

44 — Zie artikel 8, lid 1, van verordening nr. 1768/92.

45 — Krachtens regel 27, lid 1, van het uitvoeringsreglement van het Verdrag van München, moet de beschrijving in het basisoctrooi het technisch gebied aangeven waarop de uitvinding betrekking heeft en de stand van de techniek. Tevens moet zij de uitvinding, zoals die wordt aangeduid in de conclusies, in zodanige bewoordingen uiteenzetten dat het technisch vraagstuk kan worden begrepen en moet zij de mogelijke voordelige gevolgen van de uitvinding tegen de achtergrond van de stand van de techniek aangeven. Ten slotte moet zij in bijzonderheden ten minste één wijze aangeven waarop de uitvinding kan worden uitgevoerd en de wijze waarop de uitvinding in de nijverheid kan worden toegepast.

46 — Zie artikelen 6 e.v. van richtlijn 2001/83.

47 — Zie zevende overweging van de considerans van verordening nr. 1768/92.

48 — Zie artikel 9, lid 1, van verordening nr. 1768/92.

49 — De Grote kamer van beroep van het Europees Octrooibureau heeft in een beslissing van 11 december 1989 in de zaak Mobil Oil III (G 2/88, PB EOB) 190, blz. 93) vastgesteld dat de bepaling van de door een nationaal octrooi verleende bescherming geruime tijd verschilde naar gelang van de nationale opvattingen van elke lidstaat. Ondanks de inwerkingtreding van het Verdrag van München, is een protocol inzake de uitleg van artikel 69 van dit Verdrag met betrekking tot de beschermingsomvang van het Europees octrooi vastgesteld om te voorkomen dat er uiteenlopende beoordelingen tussen de lidstaten zouden ontstaan. Maar ook nu nog bestaan er grote verschillen tussen de nationale regelingen, zoals blijkt uit de vaststelling van richtlijn 2004/48/EG van het Europees Parlement en de Raad van 29 april 2004 betreffende de handhaving van intellectueleeigendomsrechten (PB L 157, blz. 45) (zie zevende en achtste overweging van de considerans).

## V — Conclusie

69. Gelet op het voorgaande, geef ik het Hof in overweging de vragen van het Bundesgerichtshof te beantwoorden als volgt:

„Het begrip ‚samenstelling van werkzame stoffen van een geneesmiddel' in de zin van artikel 1, sub b, van verordening (EEG) nr. 1768/92 betreffende de invoering van een aanvullend beschermingscertificaat voor geneesmiddelen moet aldus moet worden uitgelegd dat het niet in de weg staat aan de afgifte van een aanvullend beschermingscertificaat voor een samenstelling van twee stoffen waarvan er één, die reeds bekend is, eigen farmacologische eigenschappen heeft voor een bepaalde indicatie, en de andere noodzakelijk is voor de therapeutische werking van de eerste stof voor die indicatie."