FÖRSLAG TILL AVGÖRANDE AV GENERALADVOKAT PHILIPPE LÉGER

föredraget den 24 november 2005 [1]

1. Är det fråga om en "kombination av aktiva ingredienser i ett läkemedel" i den mening som avses i artikel 1 b i rådets förordning (EEG) nr 1768/92 av den 18 juni 1992 om införande av tilläggsskydd för läkemedel [2] när det rör sig om en medicinsk kombination som består av två substanser, där den ena är ett känt ämne med egna farmakologiska egenskaper och den andra gör det möjligt att väsentligt förstärka den första substansens terapeutiska effekter?

2. Så lyder i huvudsak frågan som Bundesgerichtshof (Tyskland) har ställt inom ramen för en talan som har väckts av Massachusetts Institute of Technology mot tyska patent- och registreringsverkets vägran att meddela tilläggsskydd för läkemedlet Gliadel 7,7 mg/enhet Implant (nedan kallat Gliadel), vilket består av den aktiva ingrediensen karmustin och den polymeriska och biologiskt nedbrytbara bärsubstansen polifeprosan (nedan kallad den omtvistade kombinationen). [3]

3. Efter att i flera mål ha prövat frågan om giltigheten och tolkningen av förordning nr 1768/92, [4] har domstolen i förevarande mål ombetts att pröva uttrycket "kombinationen av aktiva ingredienser i ett läkemedel", som anges i artikel 1 b i förordning nr 1768/92.

I — Tillämpliga bestämmelser

4. Genom förordning nr 1768/92 införs ett tilläggsskydd, som kompletterar ett tidigare beviljat nationellt patent eller Europapatent, i syfte att förlänga giltighetstiden för de rättigheter som patentet ger innehavaren. [5]

1 — Originalspråk: franska.

2 — EGT L 182, s. 1; svensk specialutgåva, område 13, volym 23, s. 78.

3 — Begreppen aktiv ingrediens och barsubstans kommer att definieras i punkterna 10 och 11 i detta förslag till avgörande.

4 — Se 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), av den 12 juni 1997 i mål C-110/95, Yamanouchi Pharmaceutical (REG 1997, s. I-3251), och av den 16 september 1999 i mål C-392/97, Farmitalia (REG 1999, s. I-5553).

5 — Som domstolen har klargjort i punkt 27 i domen i det ovannämnda målet Spanien mot kommissionen är tilläggsskyddet inte en ny immateriell rättighet.

5. Syftet med denna förordning är att bidra till den fortgående förbättringen av folkhälsan genom att stimulera farmaceutisk forskning och innovation genom beviljandet av ett kompletterande rättsligt skydd till förmån för läkemedel som är resultatet av lång och kostnadskrävande forskning (första och andra skälen).

6. Farmaceutisk forskningsverksamhet kräver betydande investeringar som täcks av avkastningen endast om den som gör investeringen har monopol på att exploatera resultatet av densamma under en tillräckligt lång tid. För att säkerställa skyddet för folkhälsan kräver dock saluförandet av en farmaceutisk specialitet [6] utfärdandet av ett godkännande som meddelas [7] efter ett långdraget och komplicerat förfarande, vilket innebär att den tidsrymd som förflyter från det att patentansökan inges till det att ett godkännande att saluföra varan meddelas märkbart förkortar ensamrättens varaktighet och i sin tur avskräcker investerarna och drabbar den farmaceutiska forskningen [8] (tredje och fjärde skälen). En sådan situation gör att man befarar att forskningscentra belägna i medlemsstaterna flyttar till länder som erbjuder bättre skydd [9] (femte skälet).

7. För att undvika risken för en olikartad utveckling av nationella lagar som skulle kunna bli ett hinder för den fria rörligheten för läkemedel på den inre marknaden införs ett tilläggsskydd genom förordning nr 1768/92. Detta beviljas enligt samma villkor i alla medlemsstater på begäran av innehavaren av ett nationellt patent eller ett Europapatent (sjätte och sjunde skälen).

8. För att ge läkemedel ett erforderligt effektivt skydd som motsvarar det skydd

6 — Enligt artikel 1.1 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel (EGT L 311, s. 67) skall med farmaceutisk specialitet förstås varje färdigberett läkemedel som försäljs under ett särskilt namn och i en särskild förpackning. Jag vill upplysningsvis klargöra att detta direktiv nyligen har ändrats genom Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/27/EG av den 31 mars 2004 (EGT L 136, s. 34) samt genom Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/24/EG av den 31 mars 2004 om ändring, avseende traditionella växtbaserade läkemedel, av direktiv 2001/83 (EGT L 136, s. 85).

7 — Vad gäller förfarandet för godkännande för saluförande av läkemedel, se 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 22, s. 369; svensk specialutgåva, område 13, volym 1, s. 67), i dess ändrade och kompletterade lydelse enligt rådets andra direktiv 75/319/EEG av den 20 maj 1975 (EGT L 147, s. 13; svensk specialutgåva, område 13, volym 4, s. 98). Båda direktiven har ersatts av direktiv 2001/83.

8 — Varaktigheten av det skydd som erhålls genom ett patent i Europa är i allmänhet tjugo år från den tidpunkt då ansökan gavs in (se, vad gäller Europapatent, artikel 63.1 i Münchenkonventionen om Europeiska patent av den 5 oktober 1973, nedan kallad Münchenkonventionen). På grund av de många fysikalisk-kemiska, biologiska eller mikrobiologiska, toxikologiska och farmakologiska kontroller och kliniska prövningar som den som ansöker om godkännande för saluförande måste utföra, kan förfarandet för att bevilja tillstånd pågå omkring tolv år. Den farmaceutiska industrin kan därför endast exploatera patentet under en period på omkring åtta år. Detta är följden av administrativa förfaranden som har erkänts och bedömts nödvändiga för befolkningens skydd vid försäljning av läkemedel.

9 — Det handlar särskilt om Amerikas förenta stater och Japan.

som finns för andra teknikområden,[10] fastställs i förordningen tidsfristen till femton år under vilken tid den som innehar både patent och tilläggsskydd kan åtnjuta ensamrätt, räknat från den dag då läkemedlet först godkändes för saluförande i gemenskapen (åttonde skälet).

9. Artikel 1 i förordning nr 1768/92 har följande lydelse:

"I denna förordning avses med

a) läkemedel: substans eller kombination av substanser som tillhandahålls för att behandla eller förebygga sjukdom hos människor eller djur och likaså en substans eller en kombination av substanser avsedda att ges till människor eller djur i syfte att ställa medicinsk diagnos eller att återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner hos människor eller djur,

b) produkt: den aktiva ingrediensen eller *kombinationen av aktiva ingredienser i ett läkemedel,*[11]

c) grundpatent: patent som skyddar en produkt, i den mening som definierats i b ovan, som sådan, en metod att framställa en produkt eller en användning av en produkt och som av innehavaren åberopas som grund för meddelande av tilläggsskydd.

..."

10. Begreppet aktiv ingrediens definieras inte i förordning nr 1768/92. Det avser en substans, såsom en kemisk sammansättning eller en naturlig lösning, med farmakologiska eller fysiologiska egenskaper som ligger till grund för den terapeutiska effekten.[12]

11. Detta begrepp skall skiljas från begreppet bärsubstans. Enligt Europeiska farmakopéns

10 — Denna målsättning förekommer numera i artikel 27.1 i bilaga 1C till avtalet om upprättande av Världshandelsorganisationen med titeln "Avtalet om handelsrelaterade aspekter av immaterialrätter", vilket trädde i kraft den 1 januari 1995. I artikeln klargörs att det måste vara möjligt "att åtnjuta patenträttigheter utan diskriminering vad gäller ... teknikområde ...". Alla medlemsstaterna samt gemenskapen själv är, vad beträffar frågor som omfattas av dess behörighet, bundna av TRIPs-avtalet som godkändes genom rådets beslut 94/800/EG av den 22 december 1994 om ingående, på Europeiska gemenskapens vägnar — vad beträffar frågor som omfattas av dess behörighet — av de avtal som är resultatet av de multilaterala förhandlingarna i Uruguayrundan (1986–1994) (EGT L 336, s. 1; svensk specialutgåva, område 11, volym 38, s. 3).

11 — Min kursivering.

12 — Se artikel 3.3 a i kommissionens förordning (EG) nr 847/2000 av den 27 april 2000 om tillämpningsföreskrifter för klassificeringen av läkemedel som särläkemedel och om definitionen av uttrycken "liknande läkemedel" och "klinisk överlägsenhet" (EGT L 103, s. 5).

förteckning över referenstermer, vilken utarbetats under Europarådets ledning, [13] är en bärsubstans nämligen en hjälpsubstans som i princip inte har någon terapeutisk effekt och som är nödvändig för tillverkningen, tilldelningen eller konserveringen av den aktiva ingrediensen. Bärsubstansens funktion är att berika eller stödja den sistnämnda och på så sätt bidra till vissa av produktens egenskaper, såsom dess stabilitet, galeniska form [14] eller huruvida den accepteras av patienten.

12. Tillämpningsområdet för förordning nr 1768/92 definieras på följande sätt i artikel 2:

"Varje produkt som skyddas av patent i någon medlemsstats territorium och som innan den får saluföras som läkemedel måste undergå ett ... administrativt godkännandeförfarande ... kan ... bli föremål för tilläggsskydd."

13 — Rådets beslut 94/358/EG av den 16 juni 1994 om godkännande av konventionen om utarbetande av en europeisk farmakopé på Europeiska gemenskapens vägnar (EGT L 158, s. 17; svensk specialutgåva, område 13, volym 26, s. 91). Den kallades tidigare Kodex och är en officiell apotekssamling som innehåller nomenklaturen för läkemedel och beskrivningen av dem.

14 — Galenik är en vetenskap som gör det möjligt att för varje aktiv ingrediens hitta den läkemedelsform som är bäst lämpad för en viss sjukdom. Den galeniska formen på ett läkemedel avser hur detta presenteras (tabletter, mixtur, salva, kapsel, suppositorier, puder etc.) och hur kroppen tar upp det (långvarigt frisläppande, gastroresistent etc.).

13. I artikel 3 i förordningen föreskrivs villkoren för erhållande av tilläggsskydd, nämligen att produkten skyddas av ett gällande grundpatent i den medlemsstat där ansökan görs, att ett giltigt godkännande att saluföra den som läkemedel har lämnats, att ett tilläggsskydd inte redan tidigare har meddelats för läkemedlet och slutligen att det ovannämnda godkännandet är det första godkännandet att saluföra produkten som läkemedel.

14. I artikel 4 i samma förordning definieras föremålet för tilläggsskyddet på följande sätt:

"Inom ramen för det skydd som grundpatentet ger, skall ett tilläggsskydd ge ett skydd som sträcker sig endast så långt att det avser den produkt som omfattas av godkännandet att saluföra produkten som läkemedel och någon användning av produkten som läkemedel vilken godkänts före utgången av tilläggsskyddets giltighetstid."

15. Enligt artikel 5 i förordningen ger tilläggsskyddet samma rättigheter som grundpatentet gav och det är underställt samma begränsningar och samma skyldigheter.

16. Slutligen gäller tilläggsskyddet enligt artikel 13 i förordning nr 1768/92 från det

att grundpatentet upphör och under en tidsrymd som är lika med den tid som förflöt från den dag då ansökan om grundpatentet gjordes till den dag då det första godkännandet gavs att saluföra produkten i gemenskapen, minskad med fem år. Tilläggsskyddets giltighetstid är dock aldrig längre än fem år.

II — Bakgrund och målet vid den nationella domstolen

17. Klaganden i målet vid den nationella domstolen, Massachusetts Institute of Technology (nedan kallad MIT), är innehavare av ett Europapatent (nedan kallat grundpatentet), för vilket ansökan gavs in den 29 juli 1987. Ett av kraven i detta patent, det åttonde, gäller "en sammansättning som består av en matris av en polyanhydrid med hög molekylvikt ... och av en biologiskt aktiv substans".

18. I ett beslut av den 3 augusti 1999 meddelades tillstånd till att i Tyskland saluföra Gliadel, vilket, som vi har sett ovan, består av en aktiv substans, karmustin, och en biologiskt nedbrytbar polymerisk bärsubstans, polifeprosan.

19. Det följer av grundpatentet att polifeprosan har utvecklats för att man på det biomedicinska området skall kunna använda en biologiskt nedbrytbar matris som på ett kontrollerat sätt kan frisläppa aktiva substanser *in vivo*.[15] Vad gäller karmustin är det fråga om en aktiv substans som är höggradigt cytotoxisk och som tillsammans med overksamma bärsubstanser och läkemedelstillsatser sedan flera år har använts vid kemoterapi för intravenös behandling av bland annat hjärntumörer (elakartad gliom). Enligt klaganden i målet vid den nationella domstolen har den hittillsvarande användningen av denna aktiva ingrediens inte på något betydande sätt förlängt patienternas liv.

20. Gliadel används vid behandlingen av recidiverande hjärntumörer som komplement till kirurgi. Läkemedlet ges i form av en mikroskopisk skiva som sätts in som ett implantat i huvudet efter det att man kirurgiskt har tagit bort hjärntumören. Läkemedlet fungerar så, att den aktiva ingrediensen frigörs långsamt och kontrollerat genom polifeprosan för att bromsa tumörens återkomst. Enligt klaganden i målet vid den nationella domstolen gör den kombinerade användningen av karmustin och polifeprosan att patienternas liv förlängs med flera månader genom att det blir möjligt att överföra en mycket högre men ändå konstant dos av den aktiva ingrediensen till tumören.

15 — Se s. 4 i den franska versionen av beslutet om hänskjutande samt s. 2 och s. 3 i beskrivningen av grundpatentet.

21. MIT har ansökt om tilläggsskydd för Gliadel vid det tyska patent- och registreringsverket (Deutsches Patent und Markenamt). Ansökan avser i första hand tilläggsskydd för karmustin i kombination med polifeprosan. I andra hand avser ansökan enbart tilläggsskydd för karmustin.

22. Det tyska patent- och registreringsverket avslog genom beslut av den 16 oktober 2001 förstahandsyrkandet i ansökan om tilläggsskydd på grund av att polifeprosan inte kunde anses vara en aktiv ingrediens i den mening som avses i artikel 1 b och artikel 3 i förordning nr 1768/92. Verket ansåg för övrigt inte att något tilläggsskydd för enbart karmustin kunde meddelas, eftersom denna aktiva substans är godkänd sedan flera år. [16]

23. Klaganden i målet vid den nationella domstolen överklagade detta avslagsbeslut till Bundespatentgericht, som i sin tur ogillade överklagandet genom dom av den 25 november 2002. Enligt Bundespatentgericht var villkoren för att bevilja tilläggsskydd i förevarande fall inte uppfyllda, eftersom kombinationen av karmustin och polifeprosan inte är en produkt i den mening som avses i artikel 1 b i förordning nr 1768/92. Bundespatentgericht anser nämligen att begreppet "kombinationen av aktiva ingredienser i ett läkemedel", i den mening som avses i artikeln, med nödvändighet innebär att det förekommer två aktiva ingredienser, vilka var och en har terapeutisk effekt. Gliadel innehåller dock endast en, nämligen karmustin.

24. MIT överklagade därför Bundespatentgerichts dom till Bundesgerichtshof (Tyskland). Till stöd för sitt överklagande har klaganden i målet vid den nationella domstolen gjort gällande att polifeprosan varken är en bärsubstans eller enbart en hjälpsubstans. Den anser nämligen att Gliadel måste innehålla polifeprosan för att karmustin på ett medicinskt relevant sätt skall kunna användas vid behandling av elakartade hjärntumörer, och att polifeprosan därigenom bidrar till läkemedlets effektivitet. Om man inte använde denna biologiskt nedbrytbara substans skulle det enligt MIT inte vara möjligt med ett sådant kontrollerat frisläppande av karmustin, vilket dessutom, på grund av sin höga toxicitet, är dödligt vid plötsligt frisläppande.

III — Tolkningsfrågorna

25. Bundesgerichtshof är osäker på hur begreppet "kombinationen av aktiva ingredienser i ett läkemedel", som förekommer i artikel 1 b i förordning nr 1768/92 skall tolkas.

16 — Upplysningsvis kan nämnas att det första godkännandet för saluförande av karmustin meddelades den 6 mars 1979 i Förenade kungariket.

26. Den nationella domstolen har först erinrat om att begreppen "aktiv ingrediens" och "kombinationen av aktiva ingredienser" som gemenskapsrättsliga begrepp skall tolkas självständigt.[17] Den har i detta hänseende påpekat att det varken i förordning nr 1768/92 eller i domstolens rättspraxis ges någon definition av dessa begrepp.

27. Därefter har den hänskjutande domstolen anfört att begreppet "kombination av aktiva ingredienser" kan tolkas på två sätt.

28. Enligt Bundesgerichtshof kan detta begrepp tolkas så, att varje del i kombinationen är en aktiv ingrediens med terapeutiska effekter.

29. Den har i detta hänseende påpekat den åtskillnad som i förordning nr 1768/92 görs mellan begreppen läkemedel och produkt. Den hänskjutande domstolen har erinrat om att begreppet läkemedel i artikel 1 a i förordningen definieras som *"substans eller kombination av substanser"*[18] som tillhandahålls för att behandla eller förebygga sjukdom hos människor eller djur". Den har däremot konstaterat att begreppet produkt definieras som *"den aktiva ingrediensen* eller kombinationen av *aktiva ingredienser"*[19] i ett läkemedel" i artikel 1 b i förordningen. Enligt Bundesgerichtshof skulle skillnaden mellan dessa båda uttryck kunna vara en indikation på att begreppet produkt avser enbart aktiva ingredienser eller föreningar av två eller flera aktiva ingredienser som ingår i sammansättningen av ett läkemedel. Eftersom polifeprosan endast är en bärsubstans utan någon terapeutisk effekt skulle det följaktligen vara omöjligt att bevilja MIT:s ansökan om tilläggsskydd.

30. Den hänskjutande domstolen är emellertid osäker på den första tolkningen. Den har konstaterat att Europeiska gemenskapernas kommission i motiveringen till förslaget till förordning[20] angav att all forskning inom läkemedelsområdet som kan patenteras skall uppmuntras, oavsett om det handlar om en ny produkt, ett nytt förfarande för att utveckla en ny eller redan känd produkt, en ny användning av en produkt eller en ny kombination som innehåller en ny eller redan känd produkt. Enligt den hänskjutande domstolen kan man följaktligen anse att kombinationen av en ny bärsubstans och en redan känd aktiv ingrediens skulle kunna tilldelas ett tilläggsskydd för det fall kombi-

17 — Den hänskjutande domstolen har hänvisat till dom av den 7 december 1995 i mål C-449/93, Rockfon (REG 1995, s. I-4291), punkt 28.

18 — Min kursivering.

19 — Min kursivering.

20 — Förslag till rådets förordning (EEG) om införande av tilläggsskydd för läkemedel (KOM(90) 101 slutligt — SYN 255, av den 11 april 1990, punkt 29 andra stycket, nedan kallad kommissionens motivering).

nationen gav upphov till ett nytt läkemedel, i vilket den aktiva ingrediensens terapeutiska effekt definierades eller kontrollerades genom tilläggssubstansen.

31. Bundesgerichtshof har konstaterat att den sistnämnda tolkningen redan har godtagits i vissa av gemenskapens medlemsstater, såtillvida att Republiken Frankrike och Förenade kungariket har meddelat tilläggsskydd för den omtvistade kombinationen. [21]

32. Mot bakgrund av ovannämnda omständigheter har Bundesgerichtshof beslutat att förklara målet vilande och ställa följande tolkningsfrågor till domstolen:

"1) Innebär begreppet "kombinationen av aktiva ingredienser i ett läkemedel" i den mening som avses i artikel 1 b i förordning [nr 1768/92] att det krävs att de beståndsdelar som kombinationen består av var för sig är aktiva ingredienser med medicinsk verkan?

2) Är det fråga om en "kombination av aktiva ingredienser i ett läkemedel" även då det rör sig om en kombination som utgörs av två beståndsdelar, där den ena beståndsdelen är ett känt ämne med terapeutiska effekter för en viss indikation och den andra beståndsdelen möjliggör en läkemedelsform som medför att läkemedlet får en annan verkan för denna indikation (*in vivo*-implantat med kontrollerat frisläppande av den aktiva ingrediensen för att undvika toxisk verkan)?"

IV — Bedömning

33. Den hänskjutande domstolen har ställt dessa frågor, som skall prövas tillsammans, för att få klarhet i huruvida begreppet "kombinationen av aktiva ingredienser i ett läkemedel", i den mening som avses i artikel 1 b i förordning nr 1768/92, skall tolkas så, att det omfattar en kombination som består av två substanser, där endast den ena har egna farmakologiska egenskaper för en viss terapeutisk indikation och den andra är nödvändig för att den första skall vara terapeutiskt effektiv för samma indikation.

34. Frågan uppstår eftersom artikel 1 b i förordningen, där begreppet produkt definieras, uteslutande avser "den aktiva ingrediensen eller kombinationen av aktiva ingredienser i ett läkemedel".

21 — Det framgår av s. 5 i den franska versionen av beslutet om hänskjutande att kombinationen av karmustin och polifeprosan redan har fått tilläggsskydd i Frankrike (sedan den 7 juli 2000) och i Förenade kungariket (sedan den 16 januari 2003).

35. Denna restriktiva definition har sitt ursprung i att det huvudsakliga syftet med förordning nr 1768/92, som vi har sett, är att förlänga det monopol som innehavaren av ett patent har på att exploatera en produkt med högst fem år. Detta tilläggsskydd försenar således på motsvarande sätt den tidpunkt då den aktuella produkten blir offentlig egendom och saluförandet utsätts för konkurrens.

36. Bundesgerichtshof vill följaktligen ha klarhet i om tillämpningsområdet för tilläggsskyddet skall utvidgas till att omfatta en kombination som den som är i fråga i målet vid den nationella domstolen.

37. Jag anser att frågan skall besvaras jakande.

38. Även om artikel 1 b i förordning nr 1768/92 i aktuell lydelse egentligen avser en kombination av två eller flera aktiva substanser, tror jag inte att en ren bokstavstolkning av denna bestämmelse gör det möjligt att från klassificeringen som "produkt" i den mening som avses i förordningen utesluta en kombination som innehåller en aktiv ingrediens och en bärsubstans, i det särskilda fall där den sistnämnda är nödvändig för att den aktiva ingrediensen skall vara terapeutiskt effektiv. [22]

39. En så restriktiv tolkning av den omtvistade bestämmelsen överensstämmer inte med den allmänna systematiken i förordningen där den ingår, särskilt inte med det syfte som eftersträvas av gemenskapslagstiftaren.

A — *Den allmänna systematiken i förordning nr 1768/92*

40. Jag erinrar om att det genom förordning nr 1768/92 inrättas ett system för *tilläggs*skydd i förhållande till det skydd som ett grundpatent ger. Enligt vad som följer av artiklarna 3, 4 och 5 i denna förordning har tilläggsskyddet nära samband med det nationella patent eller Europapatent som har beviljats samt med det godkännande för saluförande som har lämnats av de behöriga nationella myndigheterna.

22 — Ingen av de andra språkversionerna av förordningen kan klara ut osäkerheten kring tolkningen av denna bestämmelse. Bland annat liknar den engelska ("combination of active ingredients of a medicinal product"), den tyska ("Wirkstoffzusammensetzung eines Arzneimittels"), den spanska ("composición de principios activos de un medicamento"), den italienska ("composizione di principi attivi di un medicinale"), och den nederländska versionen ("samenstelling van werkzame stoffen van een geneesmiddel") den franska versionen.

41. Enligt artikel 3 a och 3 b i förordningen kan tilläggsskydd endast meddelas om produkten i fråga både skyddas av ett grundpatent och har godkänts för saluförande.

42. Vidare gäller tilläggsskyddet i enlighet med artikel 4 i förordningen endast det skydd som grundpatentet ger och endast den produkt som omfattas av godkännandet för saluförande.

43. Det skall slutligen särskilt påpekas att innehavaren enligt artikel 5 i förordningen inte bara har *samma rättigheter* som enligt grundpatentet, utan även omfattas av *samma begränsningar* och *samma skyldigheter* som följer av detta. [23]

44. Det skall således konstateras att tilläggsskyddet utgör den naturliga förlängningen av grundpatentet. Under dessa förhållanden finns det enligt min mening inget som hindrar att tilläggsskydd meddelas för en medicinsk kombination, som inte bara skyddas av ett grundpatent utan även har godkänts för saluförande, om denna kombination dessutom ingår bland de medicinska innovationer som förordning nr 1768/92 har till syfte att stimulera utvecklingen av. [24]

45. Av detta följer att den allmänna systematiken i förordning nr 1768/92 långtifrån hindrar att tilläggsskydd beviljas för en kombination som den som är i fråga i målet vid den nationella domstolen, vilken omfattas av ett grundpatent och har godkänts för saluförande som läkemedel, utan tvärtom talar för att ett sådant skydd skall beviljas för det fall samtliga övriga villkor för dess tillämpning är uppfyllda. [25]

46. Denna slutsats gäller i än högre grad vid undersökningen av förordningens huvudsyften.

B — *Syftena med förordning nr 1768/92*

47. För det första kräver syftet att fortgående förbättra folkhälsan att innovationer som gör

23 — Min kursivering.

24 — Denna bedömning bekräftas för övrigt av punkt 29.2 i den motivering som kommissionen har bilagt sitt förslag till förordning, där det klargörs att förslaget inte avser att göra några undantag och anges att "all forskning på det farmaceutiska området som leder till en ny uppfinning som kan patenteras skall stimuleras utan diskrimination och kunna få ett tilläggsskydd, om alla villkor för tillämpning av förslaget till förordning är uppfyllda".

25 — I förevarande fall har tilläggsskydd i enlighet med artikel 3 c och 3 d i förordning nr 1768/92 aldrig tidigare meddelats för den omtvistade kombinationen, och godkännandet för saluförande av Gliadel, vilket de tyska myndigheterna meddelade den 3 augusti 1999, är det första.

det möjligt att förstärka den terapeutiska effektiviteten hos aktiva substanser får ett tillräckligt rättsskydd. [26]

48. Enligt min mening räcker det inte att stimulera forskningen om och utvecklandet av nya aktiva ingredienser för att säkerställa en fortgående förbättring av folkhälsan. Liksom MIT och kommissionen [27] anser jag att det är nödvändigt att främja forskning om nya användningsområden för existerande aktiva ingredienser genom att utveckla hjälpsubstanser som gör att de kan användas eller som förstärker deras farmakologiska egenskaper för en viss terapeutisk indikation. Det tycks vara fallet i målet vid den nationella domstolen, eftersom detta inte bara gör det möjligt att upptäcka nya tilldelningsformer som är bättre anpassade till patientens speciella behov [28] och att uppnå en ökad effektivitet hos medicinska sammansättningar, utan även gör det möjligt att säkerställa en ökad användningssäkerhet tack vare minskningen av biverkningarna. [29] Utan sådan forskning tror jag att många patienter skulle få nöja sig med en behandling som inte är optimal.

49. Det förefaller som om detta alldeles särskilt visar sig vid behandlingen av neurologiska sjukdomar som elakartade hjärntumörer. MIT har i sina yttranden [30] erinrat om att behandlingar som erbjuds vid hjärncancer, som kemoterapi, förblir ineffektiva om de aktiva ingredienserna som ges intravenöst inte kan ta sig igenom blodhjärnbarriären. [31] De biofarmaceutiska laboratorierna har därför forskat och utvecklat nya tekniker som gör det möjligt att på ett effektivt sätt styra den aktiva ingrediensen genom att transportera den förbi denna barriär.

50. Bland dessa tekniker finns bland annat utvecklandet av biologiskt nedbrytbara matriser såsom polifeprosan, som är i fråga i målet vid den nationella domstolen. Trots att denna bärsubstans inte har några egna farmakologiska egenskaper, gör den det inte bara möjligt att på ett betydande sätt förstärka de terapeutiska effekterna av den aktiva ingrediensen genom ett nytt och innovativt tilldelningssätt. Genom att bärsubstansen upplöses progressivt gör den det också möjligt att undvika de skadliga biverk-

26 — Se första och andra skälen i förordning nr 1768/92.

27 — Jämför MIT:s muntliga yttrande och punkt 21 i kommissionens skriftliga yttrande.

28 — Överklagandenämnden vid Europeiska patentverket har i beslut T-290/86 (EPO:s officiella tidning 1992, 414) uttalat att tilldelningssättet kan utgöra en avgörande faktor vid en medicinsk behandling.

29 — Se s. 3 och s. 4 i den franska versionen av beslutet om hänskjutande, samt MIT:s skriftliga yttrande, s. 5.

30 — Se MIT:s skriftliga yttrande, s. 5, och jämför dess muntliga yttrande.

31 — Blodhjärnbarriären består av kapilärceller som har en nervskyddande roll genom att strikt kontrollera att hjärnan får tillgång till de substanser och näringsämnen som är nödvändiga för dess funktion. Denna barriär utgör också ett hinder för giftiga ämnen, till exempel smittsamma bakterier, genom att hindra dem från att komma in i hjärnan via blodet. Denna skyddsmekanism har emellertid den nackdelen att den även hindrar medicinska substanser, som de som används vid kemoterapi, från att komma in i hjärnvävnaden.

ningar som följer när karmustin ges intravenöst. [32]

51. Liksom kommissionen [33] anser jag att denna kombination ger den aktiva ingrediensen helt nya egenskaper vad gäller effektivitet och användningssäkerhet. Under dessa förhållanden saknar det enligt min mening betydelse för beviljandet av tilläggsskydd att den aktiva ingrediensen redan är känd och sedan många år har använts vid behandlingen av elakartade tumörer, [34] eftersom den inte hade sådana farmaceutiska egenskaper.

52. Då denna nya medicinska behandlingsmetod förefaller vara ett betydande medicinskt framsteg vid behandlingen av hjärntumörer, [35] skulle det enligt min mening vara beklagligt om den inte åtnjöt samma skydd som forskning avseende enbart aktiva ingredienser. Eftersom behandlingsmetoden tydligt ingår i gemenskapens handlingsplan för kampen mot cancer, [36] medverkar den uppenbarligen till den fortgående förbättringen av folkhälsan som avses i det första skälet i förordning nr 1768/92.

53. För det andra syftar denna förordning till att skydda läkemedel som är resultatet av lång och kostnadskrävande forskning. Skyddet skall både vara tillräckligt för att ge läkemedelsindustrin möjlighet att få igen sina investeringar och motsvara det skydd som finns för andra tekniksektorer. [37]

54. Enligt vad som följer av nionde skälet i samma förordning måste detta rättsskydd dock vara proportionerligt för att inte äventyra genomförandet av vissa konkurrerande politiska, ekonomiska och sociala intressen, såsom saluförandet av generiska läkemedel.

32 — Som jag har angett tidigare följer det av beslutet om hänskjutande (s. 3 och s. 4) samt av MIT:s skriftliga yttrande (s. 5) att karmustin är höggradigt toxiskt. När det ges intravenöst ger det svåra och skadliga biverkningar för patienten. Vid plötsligt frisläppande kan substansen även leda till döden.

33 — Se punkt 18 i kommissionens skriftliga yttrande och dess muntliga yttrande.

34 — Se beslutet om hänskjutande, s. 3.

35 — Jämför MIT:s muntliga yttrande.

36 — Europaparlamentets och rådets beslut nr 646/96/EG av den 29 mars 1996 om antagande av en handlingsplan för kampen mot cancer inom ramen för verksamheten på folkhälsoområdet (1996–2000) (EGT L 95, s. 9), ändrat genom Europaparlamentets och rådets beslut nr 521/2001/EG av den 26 februari 2001 om förlängning av vissa åtgärdsprogram för gemenskapen på folkhälsoområdet, antagna genom beslut nr 645/96/EG, nr 646/96/EG, nr 647/96/EG, nr 102/97/EG, nr 1400/97/EG och nr 1296/1999/EG och om ändring av de besluten (EGT L 79, s. 1). Inom ramen för detta program begär gemenskapen bland annat att forsknings- och utvecklingsverksamhet angående behandlingen av denna sjukdom skall intensifieras.

37 — Se andra, fjärde och åttonde skälen i förordning nr 1768/92.

55. För att undvika riskerna för att marknaden monopoliseras genom att tilläggsskydd beviljas för varje nytt läkemedel som inte innebär någon medicinsk innovation, begränsas tillämpningsområdet för tilläggsskyddet därför genom förordning nr 1768/92 till enbart den aktiva ingrediensen eller kombinationen av aktiva ingredienser i ett läkemedel. [38]

56. En stor del av de läkemedel som godkänts för saluförande innehåller nämligen få eller inga nyskapande delar, vilket kommissionen har påpekat i sin motivering. [39] Det är oerhört vanligt att samma aktiva ingrediens successivt får flera godkännanden för saluförande varje gång det görs en mindre ändring som påverkar dess farmaceutiska form, dosering, sammansättning (annat salt eller ester) eller dess indikation. Exempelvis kan aspirin, som är en aktiv ingrediens, i dag säljas i pulverform, som tablett eller mixtur, i brustablettform eller med tillförda vitaminer.

57. Under dessa omständigheter är det uppenbart att tilläggsskydd inte kan beviljas varje gång det sker en mindre ändring av egenskaperna i en medicinsk sammansättning. Om så vore fallet skulle beviljandet av tilläggsskydd inte stå i proportion till uppfinningens värde, och stå i strid med syftet med förordning nr 1768/92.

58. Så är det likväl inte i förevarande fall. I målet vid domstolen utgör den omtvistade kombinationen en betydande innovation, vilken är resultatet av lång och kostnadskrävande forskning som förordningen just syftar till att skydda. [40]

59. Om en produkt av detta slag inte omfattades av tilläggsskyddet, förefaller det rättsskydd som den då skulle få enligt min mening i stor utsträckning otillräckligt för att forskningslaboratorier skall få möjlighet att återfå det som har investerats i utvecklandet av produkten och *a fortiori* göra en rättmätig vinst på sin innovation. I förevarande fall skulle MIT endast åtnjuta åtta års ensamrätt, [41] vilket är en skyddstid som vida understiger den som andra teknikområden åtnjuter.

38 — Ett läkemedel består i allmänhet av en eller flera aktiva ingredienser, hjälpsubstanser samt beståndsdelar för att ge det dess läkemedelsform (se bilaga 1, del 2, A 1, punkt 1.1 i direktiv 2001/83).

39 — Se punkterna 11 och 24.2 i kommissionens motivering.

40 — Jag erinrar om att enligt andra skälet i förordning nr 1768/92 kommer *"[l]äkemedel, i synnerhet sådana som är resultatet av lång och kostnadskrävande forskning,* [min kursivering] ... i fortsättningen inte att utvecklas i gemenskapen och ejfest i Europa om de inte omfattas av gynnsamma regler som ger ett tillräckligt rättsskydd som stimulerar sådan forskning".

41 — Det följer av s. 2 och s. 3 i den franska versionen av beslutet om hanskjutande att ansökan om grundpatent gjordes den 29 juli 1987 (detta patent går ut den 29 juli 2007) och att godkännande för saluförande av Gliadel meddelades i Tyskland den 3 augusti 1999.

60. En sådan situation riskerar enligt min mening att avskräcka forsningscentra i medlemsstaterna från att investera i utvecklandet av medicinska kombinationer, såsom den som är i fråga i målet vid den nationella domstolen, trots att denna forskning är nödvändig för framsteg inom hälsovården och för att gemenskapens läkemedelsindustri skall vara konkurrenskraftig. [42]

61. Med hänsyn till dessa omständigheter anser jag därför att begreppet "kombinationen av aktiva ingredienser i ett läkemedel", i den mening som avses i artikel 1 b i förordning nr 1768/92, även måste omfatta kombinationer som den som är i fråga i målet vid den nationella domstolen.

62. När det för en effektiv behandling av vissa sjukdomar krävs att en aktiv ingrediens kombineras med en substans som, trots att den inte har några egna farmakologiska egenskaper, gör det möjligt för den biologiskt aktiva substansen att på ett effektivt sätt frigöra sina medicinska effekter, anser jag att en sådan kombination måste omfattas av begreppet "kombinationen av aktiva ingredienser", som avses i artikel 1 b i förordning nr 1768/92. Det är således huruvida bärsubstansen är nödvändig för att säkerställa den aktiva ingrediensens terapeutiska effektivitet som skall göra det möjligt att fastställa om en förening av dessa båda substanser omfattas av begreppet "kombinationen av aktiva ingredienser".

63. Vid förhandlingen framhöll den franska regeringen de svårigheter som genomförandet av ett sådant kriterium skulle komma att innebära för de nationella organen med ansvar för meddelande av tilläggsskydd. [43] Republiken Frankrike redogjorde särskilt för sin oro vad gäller riskerna för att det kan komma att leda till olika praxis i medlemsstaterna.

64. Även om denna oro är befogad leder den enligt min mening inte till en annan bedömning.

65. Jag tror inte att genomförandet av detta kriterium, som är gemensamt för samtliga medlemsstater, kommer att ge upphov till särskilda svårigheter.

66. Jag anser nämligen att de nationella organen har nödvändig och tillräcklig information för att tillämpa detta kriterium. Vid beviljandet av tilläggsskydd är det inte bara nödvändigt att granska grundpatentet, utan

42 — Som kommissionen har konstaterat i punkt 6 i sin motivering har antalet molekyler med europeiskt ursprung som befinner sig på forskningsstadiet minskat konstant sedan 1980-talet, medan marknadsandelarna för de läkemedelslaboratorier som är etablerade i Förenta staterna och Japan inte upphör att öka på grund av en mer innovationsvänlig miljö.

43 — Nedan kallade de nationella organen.

även godkännandet för saluförande.[44] Den beskrivning av uppfinningen som finns i grundpatentet gör det därför möjligt att redogöra för den skyddade uppfinningen och dess fördelar i förhållande till hur den tidigare tekniken såg ut.[45] Vad gäller godkännandet för försäljning, innehåller det mycket detaljerad information om läkemedlets och dess beståndsdelars egenskaper samt om dess farmaceutiska kvaliteter och terapeutiska effekter.[46]

67. Även om det finns en risk för att de nationella organen gör olika bedömningar vid genomförandet av detta kriterium, anser jag vidare att denna risk finns i själva förfarandet för att bevilja tilläggsskydd. Trots att förordning nr 1768/92 syftar till att i alla medlemsstater inrätta enhetliga villkor för beviljandet av tilläggsskydd,[47] förblir beviljandeförfarandet ett nationellt förfarande.[48] Eftersom detta är fallet vid beviljandet av ett nationellt patent är de nationella organens del i bedömningen emellertid ofrånkomlig, och beviljandet av rätten till skydd på nationell nivå får enligt min mening inslag från rättstraditionerna i varje stat.[49]

68. Det är mot bakgrund av alla dessa omständigheter som jag föreslår att domstolen besvarar tolkningsfrågorna på följande sätt. Begreppet "kombinationen av aktiva ingredienser i ett läkemedel", i den mening som avses i artikel 1 b i förordning nr 1768/92, skall tolkas så, att det inte hindrar att tilläggsskydd beviljas för en kombination som består av två substanser, där den ena är en känd substans med egna farmakologiska egenskaper för en viss terapeutisk indikation, och den andra är nödvändig för att den första skall vara terapeutiskt effektiv för denna indikation.

44 — Se artikel 8.1 i förordning nr 1768/92.

45 — Enligt regel 27.1 i förordningen om verkställande av Münchenkonventionen skall beskrivningen i grundpatentet klargöra till vilket tekniskt område uppfinningen hänför sig och hur den tidigare tekniken såg ut. I beskrivningen skall man även redogöra för uppfinningen, såsom den har karaktäriserats i ansökningarna, i ordalag som gör det möjligt att förstå det tekniska problemet och, vid behov, ange uppfinningens fördelar i förhållande till hur den tidigare tekniken såg ut. Slutligen skall man där i detalj ange åtminstone ett sätt att genomföra uppfinningen och förklara på vilket sätt denna kan användas industriellt.

46 — Se artiklarna 6 och följande i direktiv 2001/83.

47 — Se sjunde skälet i förordning nr 1768/92.

48 — Se artikel 9.1 i förordning nr 1768/92.

49 — Stora besvärskammaren vid Europeiska patentverket konstaterade i ett beslut av den 11 december 1989 i mål G-2/88, Mobil Oil III (EPO:s officiella tidning 1990, s. 93), att fastställandet av det skydd som ett nationellt patent ger länge har varierat enligt den nationella uppfattningen i varje stat. Trots Münchenkonventionens ikraftträdande antogs ett protokoll med tolkning av artikel 69 i konventionen, som gäller utsträckningen av skyddet enligt ett Europapatent, för att undvika att olika bedömningar utvecklades i konventionsstaterna. Än i dag finns dock viktiga skillnader mellan de nationella regleringarna, vilket antagandet av Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/48/EG av den 29 april 2004 om sakerställande av skyddet för immateriella rättigheter (EGT L 157, s. 45) visar (se sjunde och åttonde skälen).

V — Förslag till avgörande

69. Mot denna bakgrund föreslår jag att domstolen besvarar de frågor som Bundesgerichtshof har ställt enligt följande.

"Begreppet 'kombinationen av aktiva ingredienser i ett läkemedel', i den mening som avses i artikel 1 b i rådets förordning (EEG) nr 1768/92 av den 18 juni 1992 om införande av tilläggsskydd för läkemedel, skall tolkas så, att det inte hindrar att tilläggsskydd beviljas för en kombination som består av två substanser, där den ena är en känd substans med egna farmakologiska egenskaper för en viss terapeutisk indikation, och den andra är nödvändig för att den första skall vara terapeutiskt effektiv för denna indikation."