

Kommissionens meddelelse om fællesskabsprocedurer for markedsføringstilladelser for lægemidler

(98/C 229/03)

INDLEDNING

Som led i den overordnede strategi for opbyggelsen af et fælles marked for lægemidler indførtes der en række nye procedurer for udstedelse af markedsføringstilladelser. Den 1. januar 1995 trådte to nye procedurer for godkendelse af human- og veterinærmedicinske lægemidler i kraft. Gennem Rådets forordning (EF) nr. 2309/93 indførtes der procedurer for fællesskabstilladelse til human- og veterinærmedicinske lægemidler (dvs. den »centraliserede« procedure), og der oprettedes et Europæisk Agentur for Lægemiddelovervågning (EMA) ⁽¹⁾. Endvidere vedtog man tre direktiver ⁽²⁾, der ændrede Fællesskabets eksisterende lægemiddellovgivning og indførte en ny procedure med »gensidig anerkendelse« for godkendelse af human- og veterinærmedicinske ⁽³⁾ lægemidler baseret på princippet om gensidig anerkendelse af nationale tilladelser med bindende mægling fra Fællesskabets side i tilfælde af uenighed mellem medlemsstaterne.

Den treårs overgangsperiode for proceduren med gensidig anerkendelse, som blev indført i 1995, udløb den 1. januar 1998. Herefter følger adgangen til markedet i Fællesskabet enten den centraliserede metode eller metoden med gensidig anerkendelse.

De uafhængige nationale procedurer videreføres, men fra den 1. januar 1998 er de begrænset udelukkende til den indledende fase af proceduren for gensidig anerkendelse »referencemedlemsstatens« udstedelse af markedsføringstilladelse) samt til lægemidler, der ikke markedsføres i mere end en enkelt medlemsstat.

Nu, hvor overgangsperioden for gensidig anerkendelse er forbi, er det nødvendigt at gennemgå en række spørgsmål med henblik på at sikre, at de nye fællesskabssystemer for markedsføringstilladelser fortsat kan fungere korrekt. Derfor ønsker Kommissionen at gøre sin stilling klar med hensyn til visse aspekter af anvendelsen af den centraliserede procedure og proceduren med gensidig anerkendelse.

⁽¹⁾ EFT L 214 af 24.8.1993, s. 1.

⁽²⁾ Rådets direktiv 93/39/EØF, 93/40/EØF og 93/41/EØF (EFT L 214 af 24.8.1993, s. 22, 31 og 40).

⁽³⁾ For at gøre meddelelsen mere læsevenlig og tydeligere henvises der i teksten kun til direktiver vedrørende humanmedicinske lægemidler, henvisninger til veterinærmedicinske lægemidler anføres i fodnoterne.

A. ANVENDELSESOMRÅDET FOR RÅDETS FORORDNING (EØF) nr. 2309/93

I henhold til artikel 3, stk. 1, i forordning (EØF) nr. 2309/93 må ingen af de i bilagets del A nævnte lægemidler markedsføres inden for Fællesskabet, med mindre Fællesskabet har udstedt en markedsføringstilladelse i overensstemmelse med forordningens bestemmelser (obligatorisk brug af den centraliserede procedure).

I forordningens artikel 3, stk. 2, gives der mulighed for, at den ansvarlige for markedsføringen af et lægemiddel, der omtales i bilagets del B, kan anmode om, at Fællesskabet udsteder tilladelsen til at markedsføre det pågældende lægemiddel i overensstemmelse med denne forordnings bestemmelser (frivillig brug af den centraliserede procedure).

Med henblik på at kunne fastlægge anvendelsesområdet for den centraliserede procedure er det vigtigt at have tydelige kriterier for at kunne afgøre, hvorvidt et lægemiddel falder i den kategori, hvor en markedsføringstilladelse er obligatorisk (»Liste A-produkter«), eller i den kategori, hvor den centraliserede procedure er frivillig (»Liste B-produkter«).

1. Del A i bilaget — Produkter fremstillet med bioteknologiske metoder

Den centraliserede procedure er obligatorisk for lægemidler, der er fremstillet med de bioteknologiske metoder, der beskrives i del A i bilaget til forordning (EØF) nr. 2309/93. Bioteknologi blev oprindeligt set som en mulighed for at udvikle nye lægemidler, som ellers ikke ville kunne fremstilles. I dag kan bioteknologiske metoder imidlertid ligeledes anvendes ved fremstilling af eksisterende lægemidler for at øge udbyttet, forbedre kvaliteten eller mindske miljøpåvirkningen.

Del A i bilaget til ovennævnte forordning dækker lægemidler, som udvikles ved hjælp af en af nedenstående bioteknologiske processer:

— rekombinant dna-teknologi

— kontrollerede udtryk af genkoder til biologisk aktive proteiner i prokaryoter og eukaryoter, herunder ændrede celler fra pattedyr

— metoder med hybridomer og monoklonalt antistof.

I Kommissionens meddelelse 94/C 82/4⁽⁴⁾ har man allerede givet nogle praktiske eksempler på lægemidler, der er omfattet af del A:

- produkter beregnet til genterapi
- vacciner fra stammer udviklet ved hjælp af rekombinant dna-teknologi, herunder gendelektion
- alle lægemidler, hvortil der anvendes et monoklonalt antistof på et eller andet tidspunkt i fremstillingsprocessen.

a) *Lægemiddel udviklet ved hjælp af rekombinant dna-teknologi*

Eftersom der fortsat hersker tvivl om betydningen »lægemiddel udviklet ved hjælp af rekombinant dna-teknologi«, ønsker Kommissionen at forklare sin tolkning af dette udtryk og dermed præcisere dækningsområdet for del A i bilaget til forordning (EØF) nr. 2309/93.

Indledningsvis må man huske på, at hovedformålet med at indføre den centraliserede procedure var at forbedre det indre markeds funktion for lægemidler, undgå dobbeltarbejde med hensyn til videnskabelig evaluering og mindske den administrative byrde og dermed fremme den farmaceutiske industri i Europa. Lægemidler udviklet ved hjælp af bioteknologiske processer blev anset for et passende og lovende udgangspunkt for den centraliserede procedure. Det er ligeledes vigtigt at understrege, at — i henhold til Fællesskabet lovgivning på det farmaceutiske område — skal kvaliteten, sikkerheden og effektiviteten ved ethvert lægemiddel sikres i samme omfang gennem den centraliserede og den decentraliserede procedure, idet beskyttelsen af folkesundheden er det endelige mål for fællesskabslovgivningen på dette område.

For at sikre, at disse procedurer fungerer effektivt og smidigt, er det særligt vigtigt at bestemme, hvilke kategorier af stoffer udviklet ved hjælp af rekombinant dna-teknologi, der, når de bruges som bestand-

dele af lægemidler, udgør en væsentlig bestanddel af et lægemiddel, hvilket er afgørende for valget af procedure.

Kommissionen er af den opfattelse, at definitionen i Den Europæiske Farmakopés monografi over produkter fremstillet med rekombinant dna-teknologi (monografi nr. 1997,784), som allerede er en del af Fællesskabets farmaceutiske lovgivning på grund af henvisninger hertil i direktiv 75/318/EØF⁽⁵⁾, skal anvendes i denne sammenhæng.

Dette betyder, at ethvert lægemiddel, der indeholder en proteinbestanddel fremstillet ved hjælp af rekombinant dna-teknologi hører under del A i forordning (EØF) nr. 2309/93, uanset om bestanddelen er et aktivt stof i lægemidlet eller ej.

b) *Produkter beregnet til genterapi*

Genterapi svarer til en række processer med henblik på at overføre et gen, i princippet et stykke dna, til menneskeligt væv og dets efterfølgende udtryk in vivo. Systemet for terapeutisk genoverførsel og udtryk omfatter et terapeutisk gen og et ekspressionsystem, der er indeholdt i et leveringssystem, der betegnes en vektor. Leveringssystemet kan enten bruge virale vektorer (retrovirale eller adenovirale vektorer for eksempel) samt ikke-virale vektorer (som kationiske liposomer eller molekylære konjugater). Vektorerne selv, uanset deres fysiske art, skal betragtes som en del af »produktet beregnet til genterapi«, som er et lægemiddel i den betydning, der anvendes i Fællesskabets farmaceutiske lovgivning. Vektorerne udgør en intrinsisk del af dette produkt, der er udstyret med en terapeutisk virkning.

c) *Celleterapi*

Celleterapi består i at give mennesker autologe levende celler (det vil sige fra patienten selv) eller allogene celler (som stammer fra et andet menneske) eller endog xenogene celler (der stammer fra et dyr). Disse celler er til en vis grad blevet manipuleret eller behandlet for at ændre deres biologiske egenskaber, før de gives til patienten. Denne definition omfatter

(4) EFT C 82 af 19.3.1994, s. 4.

(5) EFT L 147 af 9.6.1975, s. 1. Direktivet er ændret ved direktiv 93/39/EØF. For veterinærmedicinske lægemidler: direktiv 81/852/EØF (EFT L 317 af 6.11.1981, s. 16), senest ændret ved direktiv 93/40/EØF.

ekspansion og aktivering af autologe cellepopulationer ex vivo (adoptiv immunterapi for eksempel) og anvendelse af allogene eller xenogene celler i mikrokapsler som erstatning for proteinlægemidler.

Produkter til celleterapi skal betragtes som lægemidler, der kræver markedsføringstilladelse, hvis de fremstilles industrielt. Hvis produkter til celleterapi er resultatet af en af de bioteknologiske processer, der henvises til i del A i bilaget til forordning (EØF) nr. 2309/93, kræves der tilladelse fra Fællesskabet.

2. Del B i bilaget — Højteknologiske produkter og produkter indeholdende nye aktive stoffer

Den centraliserede procedure er valgfri for de lægemidler, der omtales i del B i samme bilag. På trods af, at proceduren er valgfri i denne sammenhæng, er dens juridiske konsekvenser og navnlig de juridiske egenskaber ved den markedsføringstilladelse, Fællesskabet udsteder, udviklet fuldt ud. Derfor skal det understreges, at når der først er udstedt en markedsføringstilladelse på grundlag af bilagets del B, kan et lægemiddel ikke længere blive omfattet af efterfølgende (eller forudgående) nationale markedsføringsbestemmelser.

a) Anvendelsesbestemmelser for artikel 4, tredje stykke, nr. 8a, i direktiv 65/65/EØF⁽⁶⁾

Denne artikel giver mulighed for undtagelsesbestemmelser for ansøgere med hensyn til at udlevere resultater af farmakologiske og toksikologiske forsøg eller resultater af kliniske forsøg. En ansøger kan kun gøre brug af disse undtagelser under den centraliserede procedure, hvis alle de særlige betingelser i de relevante bestemmelser er overholdt.

1. Kortfattet ansøgning

Teksten til artikel 4, tredje stykke, nr. 8a, nr. i) og iii), indebærer, at der kun kan indgives en kortfattet ansøgning til den myndighed, der har vurderet og godkendt det originale produkt, eftersom denne myndighed har akterne vedrørende

det lægemiddel, der i hovedsagen svarer til den anden ansøgers. I forbindelse med den centraliserede procedure betyder dette, at kortfattede ansøgninger kun kan indgives til EMEA.

— I forbindelse med artikel 4, tredje stykke, nr. 8a nr. i), »informeret samtykke«) skal det produkt, som det nye produkt hævdes at svare til⁽⁷⁾, være godkendt centralt, og ansøgeren skal påvise, at det nye produkt svarer til det allerede kendte. Endvidere skal indehaveren af markedsføringstilladelsen til det oprindelige produkt også give tilladelse til, at referencerne kan bruges ved gennemgangen af den pågældende ansøgning.

— I forbindelse med artikel 4, tredje stykke, nr. 8a, nr. iii), (»generisk anvendelse«), skal det produkt, som det nye produkt hævdes at svare til, være godkendt af Fællesskabet, og ansøgeren skal bevise, at det nye produkt i alt væsentligt svarer til det oprindelige. Det oprindelige produkt skal endvidere have været markedsført i Fællesskabet i mindst ti år.

Som ovenfor anført skal den centraliserede metode i alle tilfælde anvendes for en kortfattet ansøgning vedrørende et lægemiddel, der i alt væsentligt svarer til et lægemiddel, som allerede er omfattet af fællesskabslovgivningen. Derfor skal generiske ansøgninger, hvori der henvises til Fællesskabets markedsføringstilladelser, for lægemidler, der i alt væsentlig svarer til fællesskabsgodkendte produkter, der falder under del B i bilaget til forordning (EØF) nr. 2309/93, følge den centraliserede procedure.

2. Bibliografiske ansøgninger

I forbindelse med artikel 4, tredje stykke, nr. 8a, nr. ii), (»bibliografiske ansøgninger«) skal det påvises, at lægemidlets bestanddele anvendes udbredt, og ansøgerne skal til EMEA indsende et komplet sæt detaljerede referencer til offentliggjort videnskabelig litteratur i overensstemmelse med

⁽⁶⁾ EFT 22 af 9.2.1965, s. 369/5. Direktivet er senest ændret ved direktiv 93/39/EØF. For veterinærmedicinske lægemidler skal enhver henvisning til denne artikel forstås som: artikel 5, stk. 3, punkt 10a, nr. i), ii) og iii), i direktiv 81/851/EØF (EFT L 317 af 6.11.1981, s. 1), senest ændret ved direktiv 93/40/EØF.

⁽⁷⁾ Den nøjagtige betydning af udtrykket »væsentlig lighed« som beskrevet i »Vejledning til ansøgere« (bind 2A og bind 6A i »Bestemmelser vedrørende lægemidler i Den Europæiske Union«) er: »samme kvalitative og kvantitative sammensætning med hensyn til aktive principper, og den farmaceutiske form er den samme, og eventuelle biotilgængelighedsundersøgelser er udført; væsentlighedsbegrebet omfatter ligeledes forskellige orale indtagelsesformer (f.eks. tabletter og kapsler) med samme aktive stof til umiddelbar frigivelse«.

direktiv 75/318/EØF⁽⁸⁾. Det skal ligeledes understreges, at ansøgningen skal opfylde alle kravene i dette direktiv.

b) *Lægemidler indeholdende de samme aktive stoffer som et fællesskabsgodkendt produkt*

Med henblik på at bevare sammenhæng og gennemsigtighed og opretholde det fælles markeds ensartethed har Kommissionen den opfattelse, at når den samme indehaver af en markedsføringstilladelse ønsker at markedsføre et andet lægemiddel med et aktivt stof, som allerede er genstand for en fællesskabsgodkendelse, skal den centraliserede procedure anvendes, navnlig når den terapeutiske indikation ligger inden for tredje niveau i ATC-koden. I tilfælde, hvor ansøgeren ikke søger om en fællesskabstilladelse som beskrevet ovenfor, må de terapeutiske indikationer, som er godkendt af Fællesskabet, ikke være del af den nationale tilladelse. I et sådant tilfælde vil Kommissionen overveje fordelene ved at sende sagen videre til EMEA gennem en mæglingsprocedure i overensstemmelse med artikel 11 eller 12 i direktiv 75/319/EØF⁽⁹⁾ med henblik på at bevare ovennævnte sammenhæng og gennemsigtighed.

B. INDFØRELSE AF ET BIOTEKNOLOGISK FREMSTILLINGSTRIN EFTER USTEDELSE AF EN MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

I henhold til Fællesskabets nye system for markedsføringstilladelser skal den centraliserede procedure anvendes for ansøgninger om lægemidler, der er udviklet ved hjælp af bioteknologiske metoder. Men situationen skal afklares for lægemidler, der allerede er på markedet, og som er godkendt af medlemsstaterne, og hvor der er indført et eller flere bioteknologiske trin i fremstillingsprocessen efter udstedelse af markedsføringstilladelsen. Hundreder af produkter er berørt af en sådan ændring.

Udstedelsen af en markedsføringstilladelse viser, at disse lægemidler har udvist kvalitet, sikkerhed og effektivitet, og at de bruges af patienter, i mange tilfælde gennem længere tid.

I henhold til Fællesskabets farmaceutiske lovgivning skal indehaveren af markedsføringstilladelsen underrette de

⁽⁸⁾ For veterinærmedicinske lægemidler: direktiv 81/852/EØF.

⁽⁹⁾ EFT L 147 af 9.6.1975, s. 13. Direktivet er senest ændret ved direktiv 93/39/EØF. For veterinærmedicinske lægemidler skal enhver henvisning til disse artikler forstås som: artikel 19 eller 20 i direktiv 81/851/EØF.

kompetente myndigheder om enhver ændring i fremstillingsprocessen. Dette gælder ligeledes indførelsen af et bioteknologisk fremstillingstrin. Hvis et aktivt stof fra samme leverandør er relevant for mere end én markedsføringstilladelse, vil en sammenlægning af disse ansøgninger betyde, at man unngår unødvendigt dobbeltarbejde.

Kommissionen finder, at de rette bestemmelser til behandling af disse tilfælde er følgende:

1. **Stoffet, der berøres af indførelsen af rekombinant dna-teknologi, er et proteinstof**

I overensstemmelse med forordning (EØF) nr. 2309/93 og den allerede omtalte fortolkning (se punkt A.1 ovenfor) »lægemiddel udviklet ved hjælp af rekombinant dna-teknologi«, vil et lægemiddel falde under del A i bilaget til denne forordning, hvis det pågældende stof, der er berørt af indførelsen af et fremstillingstrin med rekombinant dna-teknologi, er et proteinstof. Derfor skal dette produkt godkendes gennem den centraliserede procedure.

2. **Andre tilfælde**

— Lægemidlerne er ikke omfattet af Kommissionens forordning (EF) nr. 541/95 eller (EF) nr. 542/95⁽¹⁰⁾ (dvs. produkter, der ikke har gennemgået en fællesskabsprocedure).

For produkter, der ikke er omfattet af forordning (EF) nr. 541/95 eller (EF) nr. 542/95, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen blot underrette den pågældende medlemsstats kompetente myndigheder om ændringen, hvis de kan fremlægge en egnethedserklæring fra Den Europæiske Farmakopé, der viser, at stoffet, der berøres af indførelsen af det bioteknologiske fremstillingstrin, fortsat overholder monografierne fra Den Europæiske Farmakopé. Hvis stoffet ikke overholder monografierne, og der således ikke foreligger nogen egnethedserklæring, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indgive en ansøgning om en variation af den oprindelige markedsføringstilladelse i henhold til de nationale bestemmelser.

I tilfælde af et stof, der beskrives af Den Europæiske Farmakopé, og hvor indførelsen af et bioteknologisk produktionstrin vil afsætte urenheder, der ikke er

⁽¹⁰⁾ EFT L 55 af 11.3.1995, s. 7 og 15.

kontrolleret i en monografi fra Den Europæiske Farmakopé, skal disse urenheder deklareres, og der skal beskrives en passende testprocedure. Hvis der foreligger en egnethedserklæring fra Den Europæiske Farmakopé, hvori de supplerende forsøg specificeres, skal anmeldelsesproceduren følges.

- Lægemidlerne er omfattet af forordning (EF) nr. 541/95 (dvs. produkter omfattet af markedsføringstilladelser, som har gennemgået en fællesskabsprocedure) eller af forordning (EF) nr. 542/95 (dvs. produkter omfattet af Fællesskabets markedsføringstilladelser).

For produkter, der er omfattet af forordning (EF) nr. 541/95, og produkter der er omfattet af forordning (EF) nr. 542/95, og som falder ind under forordning (EØF) nr. 2309/93, skal indehaverne af markedsføringstilladelserne indgive en ansøgning til den relevante, kompetente myndighed (myndighederne i de pågældende medlemsstater eller EMEA). Hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen kan påvise, at de særlige betingelser for en type I-variation er opfyldt og navnlig kan fremlægge en egnethedserklæring fra Den Europæiske Farmakopé, hvori det fastslås, at stoffet, der berøres af indførelsen af det bioteknologiske produktionstrin, fortsat overholder en monografi fra Den Europæiske Farmakopé, vil en type I-variationens procedure i henhold til ovennævnte forordninger fra Kommissionen blive accepteret. Hvis disse betingelser ikke er opfyldt, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indgive en ansøgning om en type II-variationens procedure i henhold til ovennævnte forordninger fra Kommissionen.

C. LÆGEMIDLETS NAVN

Medlemsstaterne udsteder en markedsføringstilladelse til en enkelt indehaver, som har ansvaret for markedsføringen af det pågældende lægemiddel. Markedsføringstilladelsen omfatter et eventuelt INN (internationalt fællesnavn) og eventuelt et enkelt handelsnavn. Normalt godkendes der kun et varemærke pr. udstedt markedsføringstilladelse.

Dette gælder for fællesskabstilladelser, for hvilke der er godkendt et enkelt resumé over produktens egenskaber (SPC), enkelt indlægsseddel og en enkelt etiket⁽¹⁾. Ansøgerne rådes til at benytte den centraliserede

procedure for på et tidligt tidspunkt og før indgivelse af ansøgningen at identificere et varemærke, som kan anvendes i hele Fællesskabet, samtidig med at et eller flere alternative varemærker holdes i reserve.

I undtagelsestilfælde, navnlig hvor det foreslåede varemærke er blevet annulleret eller gjort til genstand for indsigelser eller forbud i henhold til en medlemsstats varemærkelovgivning, vil Kommissionen tage sagen op for ikke at stille patienter i den pågældende medlemsstat ringere og hindre deres adgang til det pågældende lægemiddel. Hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen kan godtgøre, at det valgte eller planlagte varemærke på trods af alle bestræbelser ikke kan bruges i en medlemsstat, vil Kommissionen — undtagelsesvis — tillade brugen af et andet varemærke i den pågældende medlemsstat. Hvis der indrømmes en undtagelse, vil det hverken påvirke de juridiske forpligtelser for indehaveren af markedsføringstilladelsen eller markedsføringstilladelsens gyldighed i hele Fællesskabet og må ikke benyttes til at indføre nogen form for opdeling af det europæiske marked, dvs. til at begrænse eller hindre det pågældende lægemiddels frie bevægelighed.

D. PARALLEL DISTRIBUTION AF FÆLLESSKABSGODKENDTE LÆGEMIDLER

Fællesskabets markedsføringstilladelser er pr. definition gyldige i alle medlemsstater. Derfor kan produkter, der sendes på markedet i en medlemsstat, markedsføres i alle andre dele af Fællesskabet af en distributør, der er uafhængig af indehaveren af markedsføringstilladelsen (»parallel distributør«). I dette tilfælde sker der ingen ændring af indehaveren af markedsføringstilladelsens stilling, og denne er naturligvis fortsat underlagt det ansvar, der påhviler ham i henhold til fællesskabsretten.

I denne situation, som adskiller sig meget fra parallel import af lægemidler med national godkendelse på grund af de forskelle, der kan findes mellem den markedsføringstilladelse, der udstedes af oprindelsesmedlemsstaten, og den, der udstedes af bestemmelsesmedlemsstaten, er de eneste ændringer, der kan foretages af produktet med henblik på parallel distribution, ændringer af sproget på etiketten og indlægssedlen for at overholde artikel 4, stk. 2, og artikel 8 i direktiv 92/27/EØF⁽¹²⁾ og/eller ændringer i emballagens størrelse (ompakning), hvilket forekommer sjældnere.

⁽¹⁾ Vedrørende humanmedicinske lægemidler: se hr. Bange-manns svar på Kommissionens vegne på en skriftlig forespørgsel i Europa-Parlamentet fra Ken Collins (skriftlig forespørgsel E-2553/96; EFT C 83 af 14.3.1997, s. 26).

⁽¹²⁾ For veterinærmedicinske lægemidler: artikel 47 og 48, stk. 1, i direktiv 81/851/EØF.

I forbindelse med lægemidler, der er tilladt af Fællesskabet, skal man huske på, at Fællesskabets markedsføringstilladelser pr. definition omfatter alle sprogudgaver af etiketten og indlægssedlen og alle tilladte emballagestørrelser.

Under alle omstændigheder må den oprindelige beskaffenhed af produktet i emballagen ikke påvirkes direkte eller indirekte, og enhver ændring af pakkestørrelsen skal være behørigt begrundet, dvs. det skal påvises, at ændringerne er strengt nødvendige for at markedsføre det parallelt distribuerede produkt i bestemmelsesmedlemsstaten på samme betingelser som det produkt, der distribueres af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Selvom der ikke kræves yderligere tilladelser, skal Fællesskabet (i praksis EMEA) og de nationale myndigheder (myndighederne i de medlemsstater, hvor lægemidlet vil blive distribueret parallelt) underrettes om, at denne parallelle distribution vil finde sted, således at EMEA kan kontrollere, at bestemmelserne i Fællesskabets markedsføringstilladelse overholdes, og de nationale myndigheder kan overvåge markedet (identifikation af partier, lægemiddelovervågning mv.) og gennemføre overvågning efter markedsføringen.

1. Oplysninger, som skal indgives af den parallelle distributør

Den parallelle distributør skal indgive følgende oplysninger til de kompetente myndigheder:

- a) navn(e), varemærke og INN på de pågældende lægemidler og deres godkendelsesnummer i Fællesskabets lægemiddelregister
- b) den parallelle distributørs navn eller forretningsnavn
- c) en eller flere vareprøver på lægemidlerne, således som de vil blive markedsført i bestemmelsesmedlemsstaten, herunder indlægssedler
- d) kopi af tilladelsen til engrosdistribution i henhold til artikel 3 i direktiv 92/25/EØF⁽¹³⁾ (hvis denne ikke allerede er indsendt til myndighederne) og/eller en markedsføringstilladelse i henhold til artikel 16 i

direktiv 75/319/EØF⁽¹⁴⁾ (hvis denne ikke allerede er indsendt til myndighederne), hvis der er tale om en ændring af pakkestørrelsen i forhold til de allerede godkendte pakkestørrelser

- e) eventuelt en omfattende begrundelse, hvis der er tale om en ændring af pakkestørrelsen i forhold til de allerede godkendte pakkestørrelser.

2. Procedure

Efter Kommissionens mening skal enhver indsigelse fra den kompetente myndighed meddeles inden 30 dage og indeholde en detaljeret beskrivelse af grundene til indsigelsen. En parallel distributør skal naturligvis som engrosdistributør overholde forpligtelserne i henhold til artikel 5 og 8 i direktiv 92/25/EØF⁽¹⁵⁾.

I henhold til den nuværende retspraksis ved De Europæiske Fællesskabers Domstol skal den parallelle distributør på forhånd underrette indehaveren af varemærket om, at det ompakkede produkt vil blive sendt på markedet. Indehaveren kan ligeledes kræve, at den parallelle distributør tilsender ham en prøve på det ompakkede produkt, før det sendes på markedet, for at give ham mulighed for at kontrollere, at udseendet efter ompakningen ikke skader varemærkets ry.

E. PROCEDURER FOR GENSIDIG ANERKENDELSE

Ud over at beskytte folkesundheden er en af hovedmålsætningerne for fællesskabsproceduren med gensidig anerkendelse under det nye system at harmonisere de nationale markedsføringstilladelser og undgå dobbeltevaluering. Endvidere indføres muligheden for at henvise sager til Fællesskabet (mæglingproceduren) i tilfælde af uenighed mellem medlemsstaterne. Uanset harmoniseringsgrundlaget (f.eks. gensidig anerkendelse efter anmodning fra virksomheden eller medlemsstaten, efter forskellige afgørelser i to medlemsstater eller i tilfælde af fællesskabsinteresse) gælder det, at når harmoniseringen er sket, opretholdes den i efterfølgende procedurer vedrørende varianter og lægemiddelovervågning.

⁽¹³⁾ EFT L 113 af 30.4.1992, s. 1. For veterinærmedicinske lægemidler: artikler 50a i direktiv 81/851/EØF.

⁽¹⁴⁾ For veterinærmedicinske lægemidler: artikel 24 i direktiv 81/851/EØF.

⁽¹⁵⁾ For veterinærmedicinske lægemidler: artikel 50a og 56b i direktiv 81/851/EØF.

1. Juridiske bestemmelser

Gennem Rådets direktiv (EØF) nr. 93/39⁽¹⁶⁾ indførtes bestemmelser i Fællesskabets lægemiddelovervågning vedrørende omfanget af og de nærmere bestemmelser for proceduren med gensidig anerkendelse. Følgende bestemmelser har størst relevans for fastsættelsen af omfanget for og anvendelsen af proceduren med gensidig anerkendelse:

- artikel 4, tredje stykke, nr. 11, i Rådets direktiv 65/65/EØF⁽¹⁷⁾, som indeholder kravet om indsendelse af oplysninger til den kompetente myndighed. (Selv om denne bestemmelse ikke hænger direkte sammen med gensidig anerkendelse, spiller den en særligt vigtig rolle i proceduren med gensidig anerkendelse)
- ansøgninger vedrørende produkter, der allerede er godkendt i en anden medlemsstat, dvs. gensidig anerkendelse på anmodning af ansøgeren (artikel 9 i direktiv 75/319/EØF)⁽¹⁸⁾ og obligatorisk gensidig anerkendelse af medlemsstaternes kompetente myndigheder (artikel 7a i direktiv 65/65/EØF)⁽¹⁹⁾.
- samtidige ansøgninger vedrørende produkter, der endnu ikke er tilladt i nogen medlemsstat (artikel 7, stk. 2, i direktiv 65/65/EØF)⁽²⁰⁾.

2. Overgangsperiodens udløb

Ved indførelsen af disse bestemmelser blev der fastsat en overgangsperiode på tre år (1995-1998), således at både medlemsstater og industrien gradvis kunne blive fortrolige med det nye system, før det blev obligatorisk. Ansøgere, der ønskede adgang til markedet i mere end en medlemsstat, havde derfor valget mellem proceduren med gensidig anerkendelse eller uafhængige nationale ansøgninger.

⁽¹⁶⁾ For veterinærmedicinske lægemidler direktiv 93/40/EØF.

⁽¹⁷⁾ For veterinærmedicinske lægemidler skal enhver henvisning til denne artikel forstås som: artikel 5, stk. 13, i direktiv 81/851/EØF.

⁽¹⁸⁾ For veterinærmedicinske lægemidler skal enhver henvisning til denne artikel forstås som: artikel 17 i direktiv 81/851/EØF.

⁽¹⁹⁾ For veterinærmedicinske lægemidler skal enhver henvisning til denne artikel forstås som: artikel 8a i direktiv 81/851/EØF.

⁽²⁰⁾ For veterinærmedicinske lægemidler skal enhver henvisning til denne artikel forstås som: artikel 8, stk. 2, i direktiv 81/851/EØF.

Denne overgangsperiode udløb den 31. december 1997. Adgangen til markedet i Fællesskabet (ud over gennem den centraliserede procedure) sker derfor nu ved gensidig anerkendelse. Dette betyder, at fremover skal alle lægemidler, som ønskes markedsført i mere end en medlemsstat, udelukkende behandles gennem proceduren for gensidig anerkendelse.

Som en konsekvens heraf skal alle ansøgninger⁽²¹⁾ vedrørende tilladelse til et lægemiddel, som allerede er omfattet af en eksisterende markedsføringstilladelse i en anden medlemsstat, fra den 1. januar 1998 følge Fællesskabets procedure for gensidig anerkendelse, hvorved man garanterer ensartede markedsføringstilladelser over hele det fælles marked.

I denne sammenhæng er det værd at nævne det særlige tilfælde, hvor en ansøger trækker en ansøgning vedrørende et lægemiddel i en medlemsstat tilbage under en procedure med gensidig anerkendelse for at undgå, at mæglingsproceduren (i henhold til artikel 10 i direktiv 75/319/EØF)⁽²²⁾ udløses af den pågældende medlemsstat. Efter overgangsperiodens udløb har ansøgeren ikke længere mulighed for at markedsføre det pågældende produkt i den medlemsstat, fra hvilken ansøgningen er trukket tilbage, idet en uafhængig national markedsføringstilladelse for et produkt, der allerede er tilladt i en anden medlemsstat, er ulovlig.

3. Anvendelsen af artikel 4, tredje stykke, nr. 11, i direktiv 65/65/EØF i sammenhæng med proceduren for gensidig anerkendelse (dokumenter, som skal indsendes af ansøgeren)

For at kunne markedsføre et lægemiddel skal ansøgeren indsende en ansøgning om markedsføringstilladelse til de kompetente myndigheder i alle de medlemsstater, hvor produktet skal markedsføres. Bestemmelserne i direktiv 65/65/EØF vedrører de oplysninger, der skal indsendes som bevis for kvaliteten, sikkerheden og effektiviteten ved produktet samt administrative data. Med henblik på at sikre adgangen til de nødvendige oplysninger, som den gensidige anerkendelse baseres på, skal ansøgerne endvidere overholde bestemmelserne i artikel 4, tredje stykke, nr. 11, i direktiv 65/65/EØF både på tidspunktet for indgivelse af ansøgningen og ved regelmæssige ajourføringer.

⁽²¹⁾ Eller nærmere: alle anvendelser, der valideres efter den 1. januar 1998.

⁽²²⁾ For veterinærmedicinske lægemidler skal enhver henvisning til denne artikel forstås som: artikel 18, punkt 13, i direktiv 81/851/EØF.

Denne artikel indeholder en liste over akter og dokumenter, som skal medsendes alle ansøgninger om markedsføringstilladelse (uanset om der er tale om en ansøgning om en central tilladelse eller en national tilladelse). Denne bestemmelse er imidlertid særligt vigtig i forbindelse med proceduren for gensidig anerkendelse. I nr. 11 pålægges alle ansøgere at indsende følgende oplysninger:

- kopier af alle tilladelser fra andre medlemsstater eller tredjelande til at markedsføre det pågældende lægemiddel sammen med en liste over medlemsstater, hvor en ansøgning om tilladelse i overensstemmelse med direktiv 65/65/EØF er til behandling
- kopier af resuméet af produktegenskaber, som foreslås af ansøgeren, eller som er godkendt af medlemsstatens kompetente myndigheder
- kopier af den foreslåede indlægseddél i henhold til artikel 6 i direktiv 92/27/EØF, eller som er godkendt af en medlemsstats kompetente myndigheder i henhold til artikel 10 i samme direktiv ⁽²³⁾
- detaljerede oplysninger om enhver beslutning om at nægte at udstede tilladelse enten i Fællesskabet eller i et tredjeland samt begrundelserne for en sådan afgørelse.

I henhold til artikel 4, tredje stykke, nr. 11, skal ansøgeren indgive »kopier af alle opnåede tilladelser«. I lovgivningen kræves det ikke, at ansøgeren indsender oplysninger om tilladelser, som er udstedt til andre. Men for at undgå, at denne bestemmelse omgås, opfattes ansøgere tilhørende samme moderselskab eller koncern som en enkelt enhed. Ansøgere, som ikke tilhører samme moderselskab eller koncern, men som har indgået aftaler (f.eks. »licenstagere«), eller som udøver samordnet praksis vedrørende markedsføring i forskellige medlemsstater, skal ligeledes opfattes som en enkelt enhed i forbindelse med artikel 4, tredje stykke, nr. 11.

I en sådan specifik sammenhæng er der behov for kriterier til at fastlægge betydningen af udtrykket »det relevante lægemiddel«. Kommissionen har den opfattelse, at denne formulering skal omfatte alle lægemidler, der har

samme kvalitative og kvantitative sammensætning af aktive stoffer (dvs. samme styrke), samme farmaceutiske form som det produkt, for hvilket der søges om markedsføringstilladelse.

Ansøgerne tilrådes imidlertid på det kraftigste at tilsende den kompetente myndighed i henhold til artikel 4, tredje stykke, nr. 11, i direktiv 65/65/EØF — alle øvrige tilgængelige oplysninger om tilsvarende eller tilknyttede markedsføringstilladelser, som er udstedt til dem, eller ansøgninger, som de har indgivet i andre medlemsstater eller i tredjelande. Indsendelse af sådanne oplysninger vil hjælpe den kompetente myndighed med at fastlå, at de lovgivningsmæssige krav ikke omgås. Indsendelse af sådanne oplysninger til den kompetente myndighed er derfor også ansøgerens egen interesse og vil bidrage til en smidig og hurtig procedure.

4. Proceduren for gensidig anerkendelse udløst af ansøgeren (artikel 9 i direktiv 75/319/EØF)

a) *Den normale procedure*

I artikel 9 i direktiv 75/319/EØF henvises der til medlemsstaters (»de udpegede medlemsstater«) gensidige anerkendelse af en national markedsføringstilladelse, som tidligere er udstedt af en første medlemsstat (»referencemedlemsstaten«), idet ansøgeren har iværksat denne procedure gennem ansøgningen i de berørte medlemsstater. Den omfatter eksplicit kun de tilfælde, hvor der allerede er udstedt markedsføringstilladelse i en anden medlemsstat. Tilfælde, hvor der er indgivet identiske ansøgninger i forskellige medlemsstater, og hvor der ikke tidligere er udstedt en ansøgning i en anden medlemsstat, er ikke omfattet af denne artikel.

I henhold til bestemmelserne i artikel 9 skal ansøgeren opfylde følgende betingelser:

- ansøgningen om markedsføringstilladelse skal være i overensstemmelse med kravene i lægemiddellovgivningen, dvs. det skal være en gyldig ansøgning, og den skal eventuelt være ledsaget af de oplysninger og dokumenter, der henvises til i artikel 4, 4a, og 4b i direktiv 65/65/EØF
- ansøgeren skal erklære, at den indgivne ansøgning er identisk med den, der er godkendt i den første medlemsstat, og skal erklære, at resuméet af produktegenskaber er identisk med det, der er

⁽²³⁾ For veterinærmedicinske lægemidler: artikel 48 i direktiv 81/851/EØF.

godkendt i den første medlemsstat. Han skal endvidere erklære, at alle oplysninger og dokumenter, der indgives som led i proceduren, er identiske.

Når en ansøger opfylder disse betingelser, skal den første markedsføringstilladelse anerkendes, navnlig det resumé, som den første medlemsstat har godkendt. Hvis en medlemsstat ikke kan anerkende den første medlemsstats markedsføringstilladelse, overgives sagen til mægling (artikel 10 i direktiv 75/319/EØF) ⁽²⁴⁾.

b) *Identiske resuméer og identiske ansøgninger*

I artikel 9 kræves det eksplicit, at resuméet af produkttegenskaber, som ansøgeren fremlægger i henhold til artikel 4a i direktiv 65/65/EØF, er identisk med det, som den første medlemsstat har godkendt. I denne bestemmelse hedder det klart, at resuméerne af produkttegenskaber for lægemidler, der gennemgår proceduren for gensidig anerkendelse, skal være identiske. De eneste dele af resuméerne, der ikke behøver at være identiske, er følgende:

- »lægemidlets navn« ⁽²⁵⁾ (fordi navnet udgør en formel og ikke en betydende del af et produkts identitet), og
- »navnet på indehaveren af markedsføringstilladelsen« (fordi ansøgere, der tilhører samme moderselskab eller koncern, og ansøgere, der har indgået aftaler eller udøver samordnet praksis vedrørende markedsføring af det pågældende lægemiddel skal opfattes som en enkelt enhed).

Ansøgere skal imidlertid være opmærksomme på, at der skal vælges et identisk navn til et identisk produkt, medmindre der er tvingende grunde til ikke at gøre dette.

I henhold til artikel 9 skal ansøgeren om gensidig anerkendelse erklære, at ansøgningen er identisk med

⁽²⁴⁾ For veterinærmedicinske lægemidler skal enhver henvisning til denne artikel forstås som: artikel 18 i direktiv 81/851/EØF.

⁽²⁵⁾ Ved afslutningen af proceduren for gensidig anerkendelse vil der kun være et godkendt varemærke for hver udstedt markedsføringstilladelse (nationale markedsføringstilladelser), hvilket er i overensstemmelse med de nuværende bestemmelser i fællesskabsretten som anført under punkt C.

den, der er godkendt af den første medlemsstat, eller identificere alle tilføjelser og ændringer, den måtte indeholde. Identiske produkter med et identisk resumé af produkttegenskaber bør baseres på identiske ansøgninger, idet enhver variant, der er indført mellem udstedelsen af den første markedsføringstilladelse og ansøgningen om gensidig anerkendelse, som minimum skal være indberettet til den kompetente myndighed og allerede være medtaget i den eksisterende ansøgning for produktet. Med henblik på at sikre, at der opnås fuldstændig harmonisering gennem proceduren for gensidig anerkendelse, tages dette spørgsmål specifikt op i lovgivningen, og ansøgeren skal identificere ethvert behov for at ajourføre ansøgningen i forbindelse med en planlagt gensidig anerkendelse.

c) *Ansøgningens indhold*

Det forhold, at ansøgeren om gensidig anerkendelse i henhold til lovgivningen skal indgive en ansøgning sammen med alle relevante oplysninger og dokumenter, illustrerer et generelt princip ved proceduren for gensidig anerkendelse af lægemidler: »alle berørte medlemsstater skal have adgang til en fuldstændig ansøgning«. En situation, hvor kun en enkelt medlemsstat har den fuldstændige ansøgning i en anden medlemsstat, er således ikke den situation, der er forudsat i lovgivningen. Som beskrevet nedenfor har dette forhold betydelige følger, navnlig for gensidig anerkendelse af generiske lægemidler.

Som tidligere fremhævet skal indehaveren af tilladelsen sammen med ansøgningen om gensidig anerkendelse indgive alle de oplysninger og dokumenter, der omtales i artikel 4 og 4a i direktiv 65/65/EØF.

I artikel 4, tredje stykke, nr. 8a, indrømmes ansøgerne visse undtagelser vedrørende behovet for at indgive resultater af farmakologiske og toksikologiske forsøg eller resultater af kliniske forsøg. I henhold til ovennævnte princip om, at »alle berørte medlemsstater skal have adgang til en fuldstændig ansøgning«, kan en ansøger kun gøre brug af disse bestemmelser i processen for gensidig anerkendelse, hvis de specifikke bestemmelser i artikel 4, tredje stykke, nr. 8a ⁽²⁶⁾ også er opfyldt i de medlemsstater,

⁽²⁶⁾ Det skal påpeges, at disse specifikke bestemmelser er forblevet uændret på trods af anvendelsen af proceduren for gensidig anerkendelse (og den centraliserede).

hvor der ansøges om gensidig anerkendelse (de berørte medlemsstater). Dette medfører helt specifikt følgende:

— I forbindelse med artikel 4, tredje stykke, nr. 8a, nr. i) (»informeret samtykke«), skal produktet, som det nye produkt hævdes i alt væsentligt at svare til, være godkendt i både referencemedlemsstaten og de berørte medlemsstater, og ansøgeren skal bevise, at produkterne er tilsvarende i alle disse medlemsstater (undtagen i tilfælde, hvor det »oprindelige produkt« allerede har gennemgået proceduren for gensidig anerkendelse i de berørte medlemsstater. I disse tilfælde er kriterierne om væsentlig lighed automatisk opfyldt). Endvidere skal samtykket fra indehaveren af markedsførings-tilladelsen til det oprindelige produkt dække anvendelsen af farmakologiske, toksikologiske eller kliniske referencer, som er indeholdt i materialet vedrørende det oprindelige lægemiddel i alle de medlemsstater, der er berørt af proceduren.

— I forbindelse med artikel 4, tredje stykke, nr. 8a, nr. ii) (»bibliografisk ansøgning«) skal ansøgeren tilsende de medlemsstater, der er involveret i proceduren for gensidig anerkendelse, et komplet sæt akter med beviser for almindelig brug af produktets bestanddele gennem detaljerede henvisninger til offentliggjort, videnskabelig litteratur i overensstemmelse med direktiv 75/318/EØF. Det skal ligeledes understreges, at ansøgning skal opfylde de krav, der fastsættes i dette direktiv. Ansøgeren kan naturligvis vælge de bibliografiske data, som ansøgningen i referencemedlemsstaten er baseret på. Referencemedlemsstatens godkendelse af disse bibliografiske data afstikker rammerne for udstedelsen af markedsføringstilladelsen, som senere gøres til genstand for gensidig anerkendelse. I henhold til ovennævnte artikel skal de indsendte data bevise en anerkendt effektivitet og et acceptabelt sikkerhedsniveau hvad angår bestanddelene i det lægemiddel, der er til vurdering. Ansøgninger, der indsendes i denne sammenhæng skal være og pr. definition forblive fuldstændige og uafhængige (»selvstændige ansøgninger«).

— I forbindelse med artikel 4, tredje stykke, nr. 8a, nr. ii) (»generisk ansøgning«) skal produktet, som der hævdes væsentlig lighed med, være godkendt i både referencemedlemsstaten og de berørte medlemsstater, og ansøgeren skal bevise, at der er tale om væsentlig lighed i alle de berørte medlemsstater, undtagen i tilfælde, hvor det »oprindelige produkt« allerede har gennemgået en fællesskabsprocedure, i sådanne tilfælde er kriterierne for væsentlig lighed automatisk opfyldt i de

berørte medlemsstater, når dette bevises i referencemedlemsstaten.

Endvidere skal produktet, som der hævdes væsentlig lighed med, have været tilladt i Fællesskabet i henhold til gældende fællesskabsbestemmelser i mindst seks (eller ti) år. Hvis beskyttelsesperioden er den samme i alle de berørte medlemsstater, opstår der ingen problemer; hvis beskyttelsesperioden i de berørte medlemsstater er længere end i referencemedlemsstaten, er det imidlertid ikke muligt med gensidig anerkendelse i den berørte medlemsstat, før efter den tiårige periodes udløb.

d) *Specifikke tilfælde vedrørende generiske produkter*

I fællesskabslovgivningen er der ikke taget højde for nogen form for undtagelser vedrørende muligheden for at anvende proceduren for gensidig anerkendelse på generiske produkter og gennemførelsen af denne procedure for disse produkters vedkommende.

Som følge af de særlige aspekter ved disse produkter vil Kommissionen gerne understrege følgende.

Med hensyn til ansøgninger om gensidig anerkendelse af markedsføringstilladelser for generiske lægemidler i medlemsstater, hvor resuméet af produkttegenskaber for det oprindelige produkt, som det nye produkt hævdes at have væsentlige ligheder med, ikke er harmoniseret, skal ansøgeren bevise, at der tale om væsentlige ligheder i alle de berørte medlemsstater. Det kræves navnlig, at alle indikationer i det foreslåede resumé for den generiske ansøgning (som godkendt af referencemedlemsstaten) skal findes i resuméet for det oprindelige produkt, som i det mindste i nogle af de berørte medlemsstater kan indeholde yderligere indikationer.

Beviset for væsentlig lighed kan nødvendigvis gøre, at der fremlægges relevante biotilgængelighedsundersøgelser. Men selv i tilfælde, hvor originalprodukterne (eller rettere resuméerne for originalprodukterne) (endnu) ikke er harmoniserede, skal medlemsstaterne — så vidt det er muligt og relevant — tage hensyn til resultaterne af biotilgængelighedsundersøgelserne, som har været anvendt i referencemedlemsstaten.

Der kan opstå problemer i forbindelse med gensidig anerkendelse af markedsføringstilladelsen for et »generisk« lægemiddel, for i nogle tilfælde vil gensidig anerkendelse resultere i (horisontal) harmonisering af det generiske produkts resumé på tværs af medlemsstaterne, men (vertikal) uoverensstemmelse inden for de enkelte medlemsstater mellem de harmoniserede, generiske resuméer og resuméerne for originalproduktet i de samme medlemsstater. Dette skyldes, at »originalproduktet«, dvs. den første markedsføringstilladelse udstedt til den virksomhed, der har opfundet produktet, og som der påstås »væsentlige ligheder« med, ikke altid har samme resumé af produktgenskaber i alle medlemsstater. Denne situation kan tillades, så længe den ikke medfører problemer med folkesundheden. I tilfælde, hvor den udgør en alvorlig risiko for folkesundheden (navnlig med hensyn til kontraindikationer, uønskede virkninger, forholdsregler ved brug osv.), skal sagen overgives til mægling i overensstemmelse med artikel 10 i direktiv 75/319/EF for så vidt angår det generiske produkt, og en procedure baseret på artikel 11 i samme direktiv vil føre til en parallel harmonisering af de nationale resuméer for originalproduktet.

5. Gensidig anerkendelse, procedure udløst af en medlemsstat (artikel 7a i direktiv 65/65/EØF)

Artikel 7a i direktiv 65/65/EØF (som blev bindende pr. 1. januar 1998) forpligter medlemsstaterne til, hver gang det er relevant, at indlede en procedure for gensidig anerkendelse uafhængigt af den metode, en ansøger har valgt. Denne bindende bestemmelse gælder alle ansøgninger, der valideres efter den 1. januar 1998. Fra og med den 1. januar 1998 skal alle ansøgninger vedrørende et lægemiddel, som allerede er omfattet af en eksisterende markedsføringstilladelse i en anden medlemsstat, behandles inden for proceduren for gensidig anerkendelse.

Denne procedure skal således betragtes som en »sikkerheds«-bestemmelse for medlemsstater for at sikre en effektiv gennemførelse af fællesskabslovgivningen om gensidig anerkendelse af nationale markedsføringstilladelser.

I den forbindelse mener Kommissionen, at forskellene mellem det resumé, der allerede er godkendt i en medlemsstat, og det foreslåede resumé, som er en del af

en ansøgning, der behandles i en anden medlemsstat, ikke automatisk forhindrer sidstnævnte i at udløse proceduren for gensidig anerkendelse⁽²⁷⁾. Hvis disse forskelle ikke har terapeutiske konsekvenser⁽²⁸⁾, dvs. begge produkter har samme kvalitative og kvantitative sammensætning med hensyn til aktive stoffer (dvs. samme styrke), og samme terapeutiske indikation, skal de betragtes som værende samme produkt, og proceduren for gensidig anerkendelse skal anvendes.

Hvad angår et lægemiddel med en anerkendt anvendelse, som er påvist i overensstemmelse med artikel 4 (3), stk. 8, litra a) ii), i direktiv 65/65/EØF (»bibliografisk ansøgning«), idet denne anerkendte anvendelse er baseret på data, der henviser til en eksisterende gruppe af produkter med forskellige resuméer i medlemsstaterne, vil de nationale, uafhængige procedurer imidlertid fortsat kunne anvendes, hvis der ikke foreligger nogen EU-harmonisering af anvendelsen af det pågældende produkts bestanddele; formålet med artikel 7a i direktiv 75/319/EØF er ikke at skabe harmonisering for en hel terapeutisk klasse eller en hel gruppe af produkter. Under alle omstændigheder forbliver artikel 11 i samme direktiv naturligvis gældende.

6. Samtidige ansøgninger (artikel 7, stk. 2, i direktiv 65/65/EØF)

Artikel 7, stk. 2, i direktiv 65/65/EØF giver medlemsstaterne mulighed for at indlede en gensidig anerkendelsesprocedure, når en ansøgning indgivet i en med-

⁽²⁷⁾ Dette gælder naturligvis, hvis der er tale om samme ansøger i de berørte medlemsstater. Ansøgere tilhørende samme moderselskab eller koncern skal betragtes som en og samme enhed. Ansøgere, der ikke tilhører samme moderselskab eller koncern, men som har indgået aftaler (f.eks. »licenshavere«), eller som udøver samordnet praksis med hensyn til markedsføring af det pågældende lægemiddel i forskellige medlemsstater, skal også betragtes som samme (se også punkt E.3).

⁽²⁸⁾ Domstolen anvender allerede samme fremgangsmåde i forbindelse med parallel import til at afgøre, hvorvidt det importerede produkt er det samme som et, der allerede markedsføres i importlandet, og som derfor kan være omfattet af samme markedsføringstilladelse (se f.eks. sag C-201/94 Det Forenede Kongerige mod The Medicines Control Agency ex parte Smith & Nephew Pharmaceutical Ltd (1996) (Sml. 1996, s. I-5846)).

lemsstat allerede behandles aktivt i en anden medlemsstat.

Denne bestemmelse omfatter eksplicit kun tilfælde, hvor identiske ansøgninger behandles i forskellige medlemsstater, og hvor der endnu ikke er udstedt en tidligere tilladelse i en anden medlemsstat. Tilfælde, hvor en markedsføringstilladelse allerede er udstedt i en anden medlemsstat, er ikke omfattet af denne artikel. I sådanne tilfælde gælder artikel 7a i direktiv 65/65/EØF.

Formuleringen »kan« i artikel 7, stk. 2, indebærer, at den pågældende medlemsstat har mulighed for at vælge at suspendere godkendelsesproceduren og afvente vurderingsrapporten, som udarbejdes af den anden medlemsstat, eller arbejde videre med ansøgningen. Denne bestemmelse er gældende og vil fortsat være gældende for alle ansøgninger indgivet efter den 1. januar 1995. Ikrafttrædelsen af artikel 7a den 1. januar 1998 har ingen direkte konsekvenser for, hvorvidt denne bestemmelse skal anvendes eller ej. Forskellige medlemsstater »kan« derfor arbejde sideløbende med samtidige og identiske ansøgninger under artikel 7, stk. 2, selv efter den 1. januar 1998. Denne mulighed er imidlertid kun teoretisk, for så snart en af de to medlemsstater rent faktisk udsteder en markedsføringstilladelse, træder artikel 7a i direktiv 65/65/EØF i kraft, og den medlemsstat, der endnu ikke har udstedt en godkendelse, skal indlede en gensidig anerkendelsesprocedure i overensstemmelse med denne artikel.

Eftersom ansøgningen skal behandles aktivt i den anden medlemsstat, kræver denne ordning, at medlemsstaterne samarbejder aktivt. Efter at have fastslået, at ansøgningen behandles aktivt, meddeler den medlemsstat, der har suspenderet sin evaluering, den anden medlemsstat (referencemedlemsstaten) og ansøgeren sin beslutning om at suspendere en detaljeret gennemgang af den pågældende ansøgning.

Inden 90 dage efter modtagelsen af den evalueringsrapport, der er udarbejdet under gennemgangen af ansøgningen, skal den medlemsstat, der suspenderede gennemgangen, enten anerkende den anden medlemsstats (referencemedlemsstatens) beslutning og det resumé af produktgenskaber, den har godkendt, eller hvis den mener, at man kan formode, at godkendelsen af det pågældende lægemiddel kan udgøre en risiko for folkesundheden, skal den anvende de procedurer, der beskrives i artikel 10, 11 og 12 i direktiv 75/319/EØF («mæglingsproceduren»).

7. Opretholdelse af den indførte harmonisering

Som allerede understreget ovenfor er den gensidige anerkendelse af markedsføringstilladelse for lægemidler baseret på princippet om, at resuméer af produktgenskaber for produkter, der har gennemgået proceduren for gensidig anerkendelse, skal være identiske og forblive identiske i alle de berørte medlemsstater. Dette princip, som fastlægges i artikel 15 i direktiv 75/319/EØF, dækker helt sikkert alle markedsføringstilladelser, som er udstedt i henhold til procedurerne i artikel 9 i direktiv 75/319/EØF og artikel 7 og 7a i direktiv 65/65/EØF.

Princippet om, at allerede gennemført harmonisering skal opretholdes, er imidlertid ikke begrænset til produkter, som har gennemgået den gensidige anerkendelsesprocedure. Som nævnt ovenfor dækker det ligeledes alle andre tilfælde, hvor et resumé er blevet helt eller delvist harmoniseret gennem en af fællesskabsprocedurerne.

Nedenstående liste viser de tilfælde, hvor tilladelser under alle omstændigheder skal betragtes som harmoniserede i alle de berørte medlemsstater:

- lægemidler, der er behandlet inden for rammerne af direktiv 87/22/EØF⁽²⁹⁾ (ekssamordningsprodukter)
- lægemidler, som er kommet ind under procedurerne for gensidig anerkendelse i henhold til artikel 7 og 7a i direktiv 65/65/EØF
- lægemidler, der er godkendt i henhold til artikel 9, stk. 4, i direktiv 75/319/EØF
- lægemidler, der er blevet henvist til procedurerne i artikel 11 og 12 i direktiv 75/319/EØF⁽³⁰⁾.

⁽²⁹⁾ EFT L 15 af 17.1.1987, s. 38. Direktivet er ophævet ved direktiv 93/41/EØF.

⁽³⁰⁾ For veterinærmedicinske lægemidler skal enhver henvisning til denne artikel forstås som: artikel 19 eller 20 i direktiv 81/851/EØF.

8. Faste kombinationer af produkter

Der kan opstå spørgsmål vedrørende proceduren for tilladelse af »kombinationsprodukter« (dvs. produkter indeholdende to eller flere lægemidler — såsom vacciner — i en fast kombination), når resuméet for et eller flere produkter, der er indeholdt i kombinationsproduktet, allerede er harmoniseret. Strengt taget er ethvert kombinationsprodukt et separat og enestående produkt, som kræver en separat tilladelse og et separat resumé af produkttegenskaber. Kombinationsproduktet kan derfor aldrig anses for at være »det samme« som eller »identisk« med et af produkterne i kombinationsproduktet. Ikke desto mindre er den kompetente myndighed forpligtet til i en sådan situation at tage hensyn til og respektere den harmonisering, der allerede er indført i forbindelse med vurderingen af en eller flere af bestanddelene i det pågældende kombinationsprodukt. Ellers ville der være god grund til at anvende bestemmelserne i artikel 12 i direktiv 75/319/EØF med henblik på at opretholde harmoniseringen.

9. Anvendelse af bestemmelserne om gensidig anerkendelse på »udvidelser« af ikke-harmoniserede, nationale markedsføringstilladelser

Visse grundlæggende ændringer (f.eks. ændringer af de terapeutiske indikationer eller ændringer af styrken, den farmaceutiske form og dispenseringsformer) af en markedsføringstilladelse kræver, at der indgives ansøgning om en ny markedsføringstilladelse.

Selvom ansøgninger om sådanne ændringer skal fremsættes gennem den videnskabelige evalueringsprocedure, som normalt kræves ved nye ansøgninger, og ikke gennem en enklere procedure (»variationsproceduren«), må dette ikke sløre det forhold, at ansøgeren efter Kommissionens mening i sådanne sager søger om en ændring af en eksisterende markedsføringstilladelse. Når sådanne ændringer vedrører nye doseringer, nye farmaceutiske former eller nye indikationer, betegnes de bevidst udvidelser af en eksisterende markedsføringstilladelse.

I denne forbindelse er det værd at nævne et tilfælde, hvor en ansøger for samme lægemiddel fik to forskellige og rent nationale tilladelser i forskellige medlemsstater. Hvis samme ansøger senere — ved at indgive ansøgninger om ændringer eller variationer af de nationale markedsføringstilladelser — ønsker at opnå harmoniserede nationale tilladelser i forskellige medlemsstater, vil det helt klart ikke være muligt at udelukke et sådant

tilfælde fra den gensidige anerkendelsesprocedures anvendelsesområde.

I et sådant tilfælde skal ansøgningen om den relevante ændring eller variation behandles som en ansøgning om en tilladelse til samme produkt i henhold til artikel 9 i direktiv 75/319/EØF med de deraf følgende juridiske kensekvenser.

Det er klart, at — som i alle andre tilfælde af gensidig anerkendelse — kriterierne vedrørende produktets identitet og akternes identitet og fuldstændighed skal være opfyldt. Forud for enhver procedure for gensidig anerkendelse af »udvidelser« skal ansøgeren harmonisere det allerede godkendte nationale resumé af produkttegenskaber for at kunne indsende sine ansøgninger i alle de berørte medlemsstater på grundlag af de samme akter. Denne »a priori«-harmonisering kan enten opnås gennem en række koordinerede nationale variationsprocedurer⁽³¹⁾ eller gennem fællesskabsproceduren i henhold til artikel 11 i direktiv 75/319/EØF. Hvis ansøgeren vælger at indsende et helt nyt sæt akter uden krydshenvisninger til akterne, der er brugt som grundlag for de eksisterende nationale tilladelser, er der naturligvis ikke behov for en sådan forudgående harmonisering.

KONKLUSION

Det nye fællesskabssystem for markedsføringstilladelser blev indført i 1993 for at skabe harmonisering og sammenhæng på et meget specifikt marked, som stadig var yderst heterogent og opsplittet på trods af næsten 30 års udarbejdelse af fælles tekniske standarder og kriterier. Siden 1995 og i særdeleshed siden 1. januar 1998 med udløbet af overgangsordningerne under den gensidige anerkendelsesprocedure har der været tale om nye juridiske rammer i Europa inden for proceduren for gensidig anerkendelse, som er blevet udnyttet til at sikre en gradvis, løbende og vedvarende harmonisering af alle lægemidler, der kommer på markedet inden for Fællesskabet.

Samtidig med indførelsen af denne harmonisering tjener det nye fællesskabssystem for markedsføringstilladelser tre separate interesser. For Europas borgere er det en garanti for, at nye lægemidler, der markedsføres i Fællesskabet, har gennemgået en uafhængig evaluering på baggrund af høje, videnskabelige standarder for kvalitet, sikkerhed og effektivitet, og systemet har til formål at sikre, at det samme lægemiddel anvendes på samme betingelser overalt i Den Europæiske Union.

⁽³¹⁾ Forordning (EF) nr. 541/95 finder ikke anvendelse på selvstændige, nationale markedsføringstilladelser, som ikke har gennemgået nogen fællesskabsprocedurer.

For den farmaceutiske industri giver systemet hurtig adgang til det europæiske fællesmarked, enten gennem en enkelt fællesskabstilladelse eller i kraft af gensidig anerkendelse. Sidst, men ikke mindst, sikrer det en mere rationel udnyttelse af de ressourcer, der er nødvendige for tilladelse til og overvågning af lægemidler, idet den dobbelte evaluering, der kendetegnede det tidligere system, er afskaffet.

De offentlige myndigheders rolle på nationalt plan og på fællesskabsplan er imidlertid begrænset til at skabe gunstige økonomiske og lovgivningsmæssige rammer, og det er således op til virksomhederne at udnytte det fælles marked bedst muligt. I en sådan sammenhæng er det af altafgørende betydning, at de farmaceutiske virksomheder integreres fuldt ud i den nye juridiske og lovgivningsmæssige sammenhæng og tager behørigt hensyn til de nye »spilleregler« i deres forskellige projekter og markedsstrategier.

Medlemsstaterne har været hurtige til at indføre fællesskabslovgivning og anvende Fællesskabets retningslinjer

på udviklingen af lægemidler. Forskellige tolkninger hos de nationale myndigheder, en vis modvilje mod at stole på andre medlemsstaters videnskabelige evaluering og yderligere langvarige administrative procedurer på nationalt plan (udstedelse af administrative afgørelser) har imidlertid medført, at man ikke har kunnet drage fuld nytte af de nye procedurer. Disse forsinkelser på nationalt plan lægger fortsat en dæmper på det indre markeds positive bidrag til offentlighedens og patienternes adgang til lægemidler.

Med henblik på at rette op på denne situation og generelt forbedre disse procedurers funktion kan der være behov for ændringer af de nuværende lovttekster, og dette må tages op i forbindelse med en overordnet revision af det nye system, som er planlagt i 2000. Med henblik på at forberede dette ser Kommissionen frem til at modtage bidrag fra de nationale myndigheder, fra EMEA og fra alle andre interesserede (forbruger- og patientorganisationer, medicinalvirksomheder, brancheorganisationer mv.).

Meddelelse om ikke at modsætte sig en anmeldt fusion

(Sag IV/M.1218 — Packaging International BV/NV Koninklijke KNP BT)

(98/C 229/04)

(EØS-relevant tekst)

Den 3. juli 1998 besluttede Kommissionen ikke at modsætte sig ovennævnte fusion, idet den erklærede den forenelig med det fælles marked. Denne beslutning er baseret på artikel 6, stk. 1, litra b), i Rådets forordning (EØF) nr. 4064/89. Beslutningsteksten i sin helhed eksisterer kun på engelsk og vil blive offentliggjort, efter at eventuelle forretningshemmeligheder er udeladt. Den kan fås:

- i papirudgave gennem salgskontorerne for Kontoret for De Europæiske Fællesskabers Officielle Publikationer (se liste på omslagets sidste side)
- i elektronisk udgave i »CEN«-versionen af CELEX-databasen under dokumentnummer 398M1218. CELEX er det datamatbaserede dokumentationssystem for europæisk fællesskabsret. For yderligere oplysninger kontakt venligst:

EUR-OP
Information, Marketing and Public Relations (OP/4B)
2, rue Mercier
L-2985 Luxembourg
Tlf. (352) 29 29-42455; fax (352) 29 29-42763.
