

**Mededeling van de Commissie over de communautaire procedures voor vergunningen om geneesmiddelen in de handel te brengen**

(98/C 229/03)

**INLEIDING**

Als onderdeel van de algehele strategie voor de totstandkoming van een interne markt voor geneesmiddelen is een reeks nieuwe procedures ingevoerd voor de verlening van vergunningen om een geneesmiddel in de handel te brengen. Op 1 januari 1995 zijn twee nieuwe procedures voor de verlening van vergunningen voor geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik in werking getreden. Bij Verordening (EEG) nr. 2309/93 van de Raad zijn procedures vastgesteld voor een communautaire vergunning voor geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik (de zogenaamde „gecentraliseerde” procedure) en is het EMEA (Europees Bureau voor de geneesmiddelenbeoordeling) opgericht<sup>(1)</sup>. Daarnaast zijn er drie richtlijnen<sup>(2)</sup> vastgesteld waarin de bestaande communautaire wetgeving inzake geneesmiddelen zodanig wordt gewijzigd dat er een nieuwe „wederzijdse erkenningsprocedure” wordt gecreëerd voor vergunningen voor geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig<sup>(3)</sup> gebruik, die is gebaseerd op het beginsel van wederzijdse erkenning van nationale vergunningen met bindende arbitrage door de Gemeenschap bij een verschil van mening tussen lidstaten.

Voor de wederzijdse erkenningsprocedure is een overgangperiode van drie jaar vastgesteld, die op 1 januari 1998 is verstreken. Daarna is de communautaire markt alleen toegankelijk via de gecentraliseerde of de wederzijdse erkenningsprocedure.

Er blijven onafhankelijke nationale procedures bestaan, maar deze worden na 1 januari 1998 alleen gebruikt voor de eerste fase van de wederzijdse erkenning (verlening van de vergunning voor het in de handel brengen door de „referentielidstaat” en voor geneesmiddelen die niet in meer dan een lidstaat in de handel worden gebracht.

Nu de overgangperiode voor wederzijdse erkenning is verstreken, moet een aantal andere aspecten nader worden bekeken om ervoor te zorgen dat de nieuwe regelingen voor communautaire vergunningen voor het in de handel brengen goed kunnen blijven functioneren. De Commissie wil dan ook haar standpunt over bepaalde aspecten in verband met de invoering van de gecentraliseerde en de wederzijdse erkenningsprocedure nader toelichten.

<sup>(1)</sup> PB L 214 van 24.8.1993, blz. 1.

<sup>(2)</sup> Richtlijnen 93/39/EEG, 93/40/EEG en 93/41/EEG van de Raad (PB L 214 van 24.8.1993, blz. 22, 31 en 40).

<sup>(3)</sup> Met het oog op de leesbaarheid en de duidelijkheid van deze mededeling wordt in de tekst uitsluitend verwezen naar de richtlijnen inzake geneesmiddelen voor menselijk gebruik; de referenties naar richtlijnen inzake geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik worden in de voetnoten opgenomen.

**A. HET TOEPASSINGSGEBIED VAN VERORDENING (EEG) Nr. 2309/93 VAN DE RAAD**

Krachtens artikel 3, lid 1, van Verordening (EEG) nr. 2309/93 mag een in deel A van de bijlage bedoeld geneesmiddel in de Gemeenschap slechts in de handel worden gebracht indien de Gemeenschap daarvoor overeenkomstig de bepalingen van de verordening een vergunning voor het in de handel brengen heeft afgegeven (verplicht gebruik van de gecentraliseerde procedure).

Krachtens artikel 3, lid 2, van deze verordening kan de persoon die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen van een in deel B van de bijlage bedoeld geneesmiddel verzoeken dat de vergunning om dit geneesmiddel in de handel te brengen door de Gemeenschap overeenkomstig de bepalingen van de verordening wordt verleend (facultatief gebruik van de gecentraliseerde procedure).

Om het toepassingsgebied van de gecentraliseerde procedure te kunnen afbakenen is het van cruciaal belang dat er duidelijke criteria zijn om te bepalen of een geneesmiddel behoort tot de categorie producten waarvoor een communautaire vergunning voor het in de handel brengen verplicht is („producten van lijst A”) of tot de categorie waarvoor de gecentraliseerde procedure facultatief is („producten van lijst B”).

**1. Deel A van de bijlage: producten uit de biotechnologie**

De gecentraliseerde procedure is verplicht voor geneesmiddelen die afkomstig zijn van de in deel A van de bijlage bij Verordening (EEG) nr. 2309/93 beschreven biotechnologische procédés. In eerste instantie werd de biotechnologie beschouwd als een mogelijkheid voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen die anders niet zou bestaan. Nu kunnen biotechnologische methoden echter ook in het fabricageprocédé van bestaande geneesmiddelen worden opgenomen om de opbrengst te verhogen, de kwaliteit te verbeteren of de milieueffecten te beperken.

Onder deel A van de bijlage van bovengenoemde verordening vallen geneesmiddelen die zijn ontwikkeld met behulp van een van de volgende biotechnologische procédés:

- recombinant-DNA-technologie;
- beheerste expressie van genen die coderen voor biologisch actieve eiwitten in prokaryoten en eukaryoten, met inbegrip van getransformeerde zoogdiercellen;

- op hybridomen en monoklonale antilichamen gebaseerde methoden.

In mededeling 94/C 82/4 van de Commissie<sup>(4)</sup> zijn al enkele praktische voorbeelden genoemd van geneesmiddelen die onder deel A vallen:

- geneesmiddelen die bedoeld zijn voor genterapie;
- vaccins uit stammen die zijn verkregen met behulp van recombinant-DNA-technologie, bijvoorbeeld door gendeletie;
- geneesmiddelen waarvoor in een willekeurige fase van het fabricageproces een monokonaal antilichaam wordt gebruikt.

a) *Geneesmiddelen die met behulp van recombinant-DNA-technologie zijn ontwikkeld*

Aangezien er nog steeds vragen worden gesteld over de betekenis van „geneesmiddel dat met behulp van recombinant-DNA-technologie is ontwikkeld”, wil de Commissie duidelijk maken hoe zij deze termen interpreteert en op die manier het toepassingsgebied van deel A van de bijlage bij Verordening (EEG) nr. 2309/93 exact afbakenen.

Ter inleiding moet eraan worden herinnerd dat de gecentraliseerde procedure in eerste instantie is gecreëerd om het functioneren van de interne markt voor geneesmiddelen te verbeteren, om te voorkomen dat de wetenschappelijke beoordeling meer dan eens wordt uitgevoerd en om de administratieve procedures te vereenvoudigen en op die manier de Europese geneesmiddelenindustrie te helpen. Met behulp van biotechnologische procédés ontwikkelde geneesmiddelen werden beschouwd als een geschikt en veelbelovend beginpunt voor de gecentraliseerde procedure. Met nadruk moet worden gesteld dat — krachtens de communautaire wetgeving inzake geneesmiddelen — de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van elk geneesmiddel evenzeer moet worden gewaarborgd, ongeacht of de gecentraliseerde of gedecentraliseerde procedure wordt gevolgd, aangezien de bescherming van de volksgezondheid het uiteindelijke doel van de communautaire wetgeving op dit gebied is.

Om een efficiënt en soepel functioneren van deze procedures te waarborgen is het bijzonder belangrijk te bepalen welke categorieën met behulp van recombinant-DNA-technologie ontwikkelde stoffen bij gebruik als een bestanddeel van geneesmiddelen een wezenlijk onderdeel van dit geneesmiddel vormen en

een rol moeten spelen bij de keuze van de te volgen procedure.

De Commissie is van mening dat de definitie in de monografie van de Europese farmacopee over producten van de recombinant-DNA-technologie (monografie nr. 1997,784), die krachtens verwijzingen in Richtlijn 75/318/EEG<sup>(5)</sup> reeds deel uitmaakt van de communautaire wetgeving inzake geneesmiddelen, in deze context moet worden toegepast.

Dit betekent dat een geneesmiddel dat een eiwitachtig bestanddeel bevat dat met behulp van recombinant-DNA-technologie is verkregen, binnen het toepassingsgebied van deel A van de bijlage bij Verordening (EEG) nr. 2309/93, valt, ongeacht of dit bestanddeel al dan niet een werkzame stof van het geneesmiddel is.

b) *Voor genterapie bestemde producten*

Genterapie omvat een reeks procédés met als uiteindelijke doel de overdracht van een gen, dat wil zeggen een stuk DNA, naar menselijk weefsel en daarna de expressie daarvan in vivo. Een systeem voor therapeutische genoverdracht en -expressie omvat een therapeutisch gen en een expressiesysteem, ingebouwd in een toedieningssysteem dat men vector noemt. Voor het toedieningssysteem kunnen virale vectoren worden gebruikt (zoals retrovirale of adenovirale vectoren) maar ook niet-virale vectoren (zoals kationische liposomen of geconjugeerde moleculen). De vectoren zelf moeten ongeacht hun aard worden beschouwd als deel van het „voor genterapie bestemde product”, dat een geneesmiddel in de zin van de communautaire wetgeving inzake geneesmiddelen is. De vectoren vormen namelijk een intrinsiek onderdeel van dit product dat een therapeutische werking heeft.

c) *Celtherapie*

Celtherapie omvat de toediening aan mensen van autologe levende cellen (dat wil zeggen van de patiënt zelf), allogene cellen (cellen van een ander mens) of zelfs xenogene cellen (cellen van een dier). Deze cellen kunnen vóór hun toediening tot op zekere hoogte zijn bewerkt of aangepast om hun biologische kenmerken te veranderen. Deze definitie omvat de expansie en activering van autologe celpopulaties ex vivo (zoals bij adoptieve immunotherapie) en het ge-

(4) PB C 82 van 19.3.1994, blz. 4.

(5) PB L 147 van 9.6.1975, blz. 1, Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 93/39/EEG. Voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik: Richtlijn 81/852/EEG (PB L 317 van 6.11.1981, blz. 16), Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 93/40/EEG.

bruik van allogene of xenogene cellen in microcapsules ter vervanging van eiwitgeneesmiddelen.

Producten voor celtherapie moeten worden beschouwd als geneesmiddelen waarvoor een vergunning voor het in de handel brengen nodig is, als ze industrieel worden vervaardigd. Als producten voor celtherapie verkregen zijn uit een biotechnologisch procédé zoals bedoeld in deel A van de bijlage bij Verordening (EEG) nr. 2309/93, moet de vergunning door de Gemeenschap worden verleend.

## 2. Deel B van de bijlage: met hoogwaardige technologie vervaardigde geneesmiddelen en geneesmiddelen met nieuwe werkzame stoffen

De gecentraliseerde procedure is facultatief voor de in deel B van dezelfde bijlage bedoelde geneesmiddelen. Het feit dat de procedure in dit geval facultatief is, doet geen enkele afbreuk aan de juridische effecten en met name de juridische kenmerken van de communautaire vergunning voor het in de handel brengen die wordt afgegeven. Daarom moet met nadruk worden gesteld dat voor een geneesmiddel waarvoor op basis van deel B van de bijlage een communautaire vergunning voor het in de handel brengen is verleend, geen nationale vergunning voor het in de handel brengen meer kan worden verleend (en reeds afgegeven vergunningen ongeldig zijn geworden).

### a) Voorwaarden voor de toepassing van artikel 4, derde alinea, punt 8, onder a), van Richtlijn 65/65/EEG (\*)

Dit artikel bevat bepaalde uitzonderingsbepalingen ten aanzien van de verplichting om de resultaten van farmacologische en toxicologische proeven of de resultaten van klinische proeven in te dienen. Een aanvrager kan in het kader van de gecentraliseerde procedure uitsluitend gebruikmaken van deze uitzonderingsbepalingen als volledig wordt voldaan aan de specifieke voorwaarden in de desbetreffende bepalingen.

#### 1. Verkorte aanvragen

Uit de tekst van artikel 4, derde alinea, punt 8, onder a), i) en iii), blijkt dat verkorte aanvragen alleen kunnen worden ingediend bij de instantie die het oorspronkelijke geneesmiddel heeft beoordeeld en toegelaten, aangezien deze instantie beschikt over het dossier voor het geneesmiddel dat in wezen gelijkwaardig is aan dat van de tweede aanvrager. In het kader van de gecentraliseerde proce-

dure betekent dit dat verkorte aanvragen alleen bij het EMEA kunnen worden ingediend.

— Bij aanvragen overeenkomstig artikel, 4 derde alinea, punt 8, onder a), i) („geïnformeerde toestemming”), moet het geneesmiddel waarvan wordt beweerd dat het nieuwe geneesmiddel daaraan in wezen gelijkwaardig is<sup>(?)</sup>, volgens de gecentraliseerde procedures zijn toegelaten en moet door de aanvrager worden aangetoond dat het nieuwe geneesmiddel in wezen gelijkwaardig is. Bovendien moet de toestemming van de houder van de vergunning om het oorspronkelijke geneesmiddel in de handel te brengen gelden voor het gebruik van de referenties die voor het onderzoek van de desbetreffende aanvraag worden gebruikt.

— Bij aanvragen overeenkomstig artikel 4, derde alinea, punt 8, onder a), iii) („generieke aanvragen”), moet het geneesmiddel waarvan wordt beweerd dat het nieuwe geneesmiddel daaraan in wezen gelijkwaardig is, door de Gemeenschap zijn toegelaten en moet door de aanvrager worden aangetoond dat het nieuwe geneesmiddel in wezen gelijkwaardig is. Bovendien moet het geneesmiddel waarvan wordt beweerd dat het nieuwe geneesmiddel daaraan in wezen gelijkwaardig is, gedurende ten minste tien jaar in de Gemeenschap in de handel zijn.

Zoals reeds is gesteld, moet voor een verkorte aanvraag voor een geneesmiddel dat in wezen gelijkwaardig is aan een geneesmiddel waarvoor reeds een communautaire vergunning is afgegeven, in alle gevallen de gecentraliseerde procedure worden gevolgd. Bij generieke aanvragen die betrekking hebben op het dossier van een communautaire vergunning voor geneesmiddelen die in wezen gelijkwaardig zijn aan door de Gemeenschap toegelaten geneesmiddelen die binnen het toepassingsgebied van deel B van de bijlage bij Verordening (EEG) nr. 2309/93 vallen, moet derhalve de gecentraliseerde procedure worden gevolgd.

#### 2. Bibliografische aanvragen

Bij aanvragen overeenkomstig artikel 4, derde alinea, punt 8, onder a), ii) („bibliografische aanvragen”), moet worden aangetoond dat het bestanddeel of de bestanddelen van het geneesmiddel reeds lang wordt of worden gebruikt en moet de

(\*) PB 22 van 9.2.1965, blz. 369/5, Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 93/39/EEG. Voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik moet een verwijzing naar dit artikel worden opgevat als een verwijzing naar artikel 5, derde alinea, punt 10, onder a), i), ii) en iii), van Richtlijn 81/851/EEG (PB L 317 van 6.11.1981, blz. 1), Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 93/40/EEG.

(?) Volgens de beschrijving in de „mededeling aan de aanvragers” (delen 2A en 6A van „De voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie”) is een geneesmiddel in „wezen gelijkwaardig” als „het ten aanzien van de werkzame bestanddelen dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling heeft, het dezelfde farmaceutische vorm heeft en naar nodig afdoende onderzoek naar de biologische beschikbaarheid is uitgevoerd; bij uitbreiding is het begrip in wezen gelijkwaardig ook van toepassing op verschillende orale toedieningsvormen (bv. tabletten en capsules) met dezelfde werkzame stof voor directe afgifte”.

aanvrager het EMEA een volledig pakket gedetailleerde referenties aan gepubliceerde wetenschappelijke literatuur overeenkomstig Richtlijn 75/318/EEG<sup>(8)</sup> verstrekken. Tevens moet worden benadrukt dat de aanvraag moet voldoen aan alle voorschriften die in deze richtlijn zijn opgenomen.

b) *Geneesmiddelen die dezelfde werkzame stof(fen) bevatten als een door de Gemeenschap toegelaten geneesmiddel*

Met het oog op de nodige samenhang en doorzichtigheid en om de eenheid van de interne markt te behouden is de Commissie van mening dat de gecentraliseerde procedure moet worden gevolgd wanneer dezelfde houder van een vergunning een ander geneesmiddel in de handel wil brengen met de werkzame stof waarvoor door de Gemeenschap reeds een vergunning is afgegeven, met name wanneer de therapeutische indicatie binnen het derde niveau van de ATC-code valt. Wanneer de aanvrager niet overeenkomstig het voorgaande een communautaire vergunning aanvraagt, mag de door de Gemeenschap toegelaten therapeutische indicatie(s) niet in de nationale vergunning worden opgenomen. In dergelijke gevallen zal de Commissie overwegen of het de voorkeur verdient de aangelegenheid via een arbitrageprocedure overeenkomstig artikel 11 of 12 van Richtlijn 75/319/EEG<sup>(9)</sup> aan het EMEA voor te leggen om de reeds genoemde samenhang en doorzichtigheid te waarborgen.

B. INVOERING VAN EEN BIOTECHNOLOGISCHE FABRICAGESTAP NA DE VERLENING VAN EEN VERGUNNING

In de nieuwe communautaire vergunningsregling wordt bepaald dat de gecentraliseerde procedure moet worden gevolgd voor aanvragen voor geneesmiddelen die met behulp van de biotechnologie zijn ontwikkeld. Het is echter niet duidelijk wat er moet gebeuren wanneer in het fabricageprocédé van een geneesmiddel dat al in de handel is en door de lidstaten is toegelaten, na de verlening van de vergunning een of meer biotechnologische stappen worden ingevoerd. Er zijn honderden geneesmiddelen waarbij een dergelijke wijziging zich voordoet.

Aangezien voor deze geneesmiddelen vergunning voor het in de handel brengen is verleend, zijn de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid daarvan aangetoond; bovendien worden ze in veel gevallen al lange tijd door patiënten gebruikt.

<sup>(8)</sup> Voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik: Richtlijn 81/852/EEG.

<sup>(9)</sup> PB L 147 van 9.6.1975, blz. 13, Richtlijn laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 93/39/EEG. Voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik moet een verwijzing naar deze artikelen worden opgevat als een verwijzing naar artikel 19 of 20 van Richtlijn 81/851/EEG.

Krachtens de communautaire wetgeving inzake geneesmiddelen moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de bevoegde instanties op de hoogte brengen van iedere wijziging in het fabricageprocédé. Dit geldt ook voor de invoering van een biotechnologische fabricagestap. Indien een werkzame stof van dezelfde fabrikant in meer dan een vergunning voor het in de handel brengen voorkomt, kunnen deze gevallen worden gecombineerd om onnodig dubbel werk te voorkomen.

De Commissie is van mening dat deze gevallen als volgt adequaat kunnen worden behandeld:

1. **De invoering van de recombinant-DNA-technologie heeft betrekking op een bestanddeel dat eiwitachtig van aard is**

Krachtens Verordening (EEG) nr. 2309/93 en de reeds vermelde interpretatie (zie punt A.1) van „met behulp van recombinant-DNA-technologie ontwikkeld geneesmiddel” valt een geneesmiddel onder deel A van de bijlage van deze verordening, als de invoering van deze stap met recombinant-DNA-technologie betrekking heeft op een bestanddeel dat eiwitachtig van aard is. Dit geneesmiddel moet derhalve via de gecentraliseerde procedure worden toegelaten.

2. **Andere gevallen**

— Het geneesmiddel valt niet onder Verordening (EG) nr. 541/95 of (EG) nr. 542/95 van de Commissie<sup>(10)</sup> (dat wil zeggen een geneesmiddel waarvoor geen communautaire procedure is gevolgd)

Voor een geneesmiddel dat niet onder de Verordeningen (EG) nr. 541/95 of (EG) nr. 542/95 valt, heeft de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de bevoegde instanties van de betrokken lidstaten slechts in kennis te stellen van de wijziging, als hij deze instanties een goedkeuringscertificaat van de Europese farmacopee kan verstrekken waarin wordt vastgesteld dat het bestanddeel waarop de invoering van de biotechnologische stap betrekking heeft, nog steeds voldoet aan de monografieën van de Europese farmacopee. Als dit bestanddeel niet aan de monografieën voldoet en een goedkeuringscertificaat derhalve niet beschikbaar is, moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig de geldende nationale voorschriften een aanvraag voor een wijziging van de oorspronkelijke vergunning voor het in de handel brengen indienen.

Wanneer het echter gaat om een bestanddeel dat in de Europese farmacopee wordt beschreven, maar de invoering van de biotechnologische stap ertoe kan

<sup>(10)</sup> PB L 55 van 11.3.1995, blz. 7 en 15.

leiden dat er verontreinigingen achterblijven die niet in een monografie van de Europese farmacopee worden gecontroleerd, moeten deze verontreinigingen worden vermeld en moet een geschikte controleprocedure worden beschreven. Wanneer een goedkeuringscertificaat van de Europese farmacopee met een specificatie van de aanvullende controle(s) beschikbaar is, dient de kennisgevingsprocedure te worden gevolgd.

- Het geneesmiddel valt onder Verordening (EG) nr. 541/95 (dat wil zeggen het valt onder een vergunning voor het in de handel brengen waarvoor een communautaire procedure is gevolgd) of onder Verordening (EG) nr. 542/95 (dat wil zeggen het valt onder een communautaire vergunning voor het in de handel brengen)

Voor producten die onder de Verordeningen (EG) nr. 541/95 of (EG) nr. 542/95 vallen en dus binnen het toepassingsgebied van Verordening (EEG) nr. 2309/93 vallen, moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een aanvraag indienen bij de desbetreffende bevoegde instantie (de instanties van de betrokken lidstaten of het EMEA). Wanneer de houder van de vergunning voor het in de handel brengen kan aantonen dat aan de voorwaarden voor een wijziging van type I wordt voldaan en met name aan de hand van een goedkeuringscertificaat van de Europese farmacopee kan aantonen dat het bestanddeel waarop de invoering van de biotechnologische stap betrekking heeft, nog steeds voldoet aan een monografie van de Europese farmacopee, kan de procedure voor een wijziging van type I in de zin van bovengenoemde verordeningen van de Commissie worden gevolgd. Indien niet aan deze voorwaarden wordt voldaan, moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een aanvraag voor een wijziging van type II in de zin van bovengenoemde verordeningen van de Commissie indienen.

### C. DE NAAM VAN EEN GENEESMIDDEL

De lidstaten verlenen een vergunning voor het in de handel brengen aan één enkele vergunninghouder die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen van het geneesmiddel. In de vergunning wordt indien beschikbaar de farmaceutische naam vermeld (International Non-Proprietary Name: INN) en, wanneer het om een merkgeneesmiddel gaat, één fantasienaam (de merknaam). Normaal gesproken kan er voor elke verleende vergunning voor het in de handel brengen slechts één merknaam worden goedgekeurd.

Dit geldt ook voor een communautaire vergunning waarvoor één samenvatting van de kenmerken van het product (SPC), één bijsluiter en één etiket zijn goedgekeurd<sup>(11)</sup>. Het is raadzaam dat de indiener van

een aanvraag volgens de gecentraliseerde procedure al in een vroeg stadium, voordat de aanvraag wordt ingediend, één merknaam kiest die in de hele Gemeenschap kan worden gebruikt en tevens reservemogelijkheden (een of meer merknamen) achter de hand houdt.

In uitzonderingsgevallen, met name wanneer de voorgestelde merknaam krachtens het merkenrecht in een lidstaat is geschrapt of daartegen verzet of bezwaar is aangetekend, zal de Commissie echter trachten een oplossing te vinden om de patiënten en hun toegang tot het desbetreffende geneesmiddel in die lidstaat niet te benadeln. Indien de houder van de vergunning voor het in de handel brengen kan aantonen dat de gekozen of voorgenomen merknaam ondanks al zijn pogingen in een lidstaat niet kan worden gebruikt, zal de Commissie bij wijze van uitzondering toestemming geven voor het gebruik van een andere merknaam in die lidstaat. Wanneer een uitzondering wordt toegestaan, heeft deze uitzondering geen gevolgen voor de wettelijke verplichtingen van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of voor de geldigheid van de vergunning voor het in de handel brengen in de hele Gemeenschap en mag deze niet worden gebruikt om een compatibilisering van de Europese markt in te voeren, dat wil zeggen het vrije verkeer van het desbetreffende geneesmiddel te beperken of te verhinderen.

### D. PARALLELE DISTRIBUTIE VAN GENEESMIDDELLEN MET EEN COMMUNAUTAIRE VERGUNNING

Een communautaire vergunning voor het in de handel brengen is per definitie in alle lidstaten geldig. Geneesmiddelen die in één lidstaat in de handel worden gebracht, kunnen dan ook onafhankelijk van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ook in elk ander deel van de Gemeenschap door een distributeur in de handel worden gebracht („parallele distributeur”). In dat geval blijft de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ongewijzigd en deze behoudt uiteraard ook de verantwoordelijkheid die krachtens het communautair recht op hem rust.

Dit is een heel andere situatie dan bij de parallele invoer van geneesmiddelen met een nationale vergunning, waarbij er verschillen kunnen zijn tussen de vergunning voor het in de handel brengen die door de lidstaat van herkomst is verleend en de vergunning die door de lidstaat van bestemming is verleend, aangezien de enige veranderingen in het geneesmiddel die nodig kunnen zijn om parallele distributie mogelijk te maken, veranderingen in de taal van de etikettering en de bijsluiter zijn om te voldoen aan artikel 4, lid 2, en artikel 8 van Richtlijn 92/27/EEG<sup>(12)</sup> en/of, hetgeen minder vaak voorkomt, veranderingen in de grootte van de verpakking (ompakking).

<sup>(11)</sup> Voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik; zie het antwoord van de heer Bangemann namens de Commissie op een schriftelijke parlementaire vraag van de heer K. Collins (schriftelijke vraag nr. E-2553/96, PB C 83 van 14.3.1997, blz. 26).

<sup>(12)</sup> Voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik: artikel 47 en artikel 48, eerste alinea, van Richtlijn 81/851/EWG.

In de context van door de Gemeenschap toegelaten geneesmiddelen moet eraan worden herinnerd dat de communautaire vergunning voor het in de handel brengen per definitie alle talenversies van de etikettering en de bijsluiter en alle beschikbare toegelaten verpakkingsgroottes omvat.

In elk geval mag de oorspronkelijke toestand van het geneesmiddel binnen de verpakking niet direct of indirect worden aangetast en eventuele veranderingen in de verpakkingsgrootte moeten afdoende worden gemotiveerd, hetgeen inhoudt dat moet worden aangetoond dat deze strikt noodzakelijk zijn om het geneesmiddel dat parallel in de lidstaat van bestemming wordt gedistribueerd, in dezelfde omstandigheden in de handel te brengen als het product dat door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen wordt gedistribueerd.

Hoewel er geen verdere vergunning nodig is, moeten de communautaire (in de praktijk het EMEA) en nationale instanties (de instanties van de lidstaat waar het geneesmiddel parallel wordt gedistribueerd) ervan op de hoogte worden gebracht dat deze parallelle distributie plaatsvindt om het EMEA in staat te stellen te controleren of aan de voorwaarden van de communautaire vergunning voor het in de handel brengen wordt voldaan en de nationale instanties in staat te stellen toezicht te houden op de markt (charge-identificatie, geneesmiddelenbewaking enz.) en de controle na de toelating op de markt uit te oefenen.

#### 1. Informatie die door de parallelle distributeur moet worden ingediend

De parallelle distributeur moet de bevoegde instanties de volgende informatie toezenden:

- a) de naam of namen van het geneesmiddel of de geneesmiddelen (zowel merknaam als INN) en het (de) nummer(s) in het communautaire geneesmiddelenregister;
- b) de naam of handelsnaam van de parallelle distributeur;
- c) een of meer modellen van de geneesmiddelen zoals ze in de lidstaat van bestemming in de handel worden gebracht, met inbegrip van de bijsluiters;
- d) een afschrift van de groothandelsvergunning in de zin van artikel 3 van Richtlijn 92/25 EEG<sup>(13)</sup> (indien deze niet reeds aan de instanties is verstrekt) en/of een fabricagevergunning in de zin van artikel 16

<sup>(13)</sup> PB L 113 van 30.4.1992, blz. 1; voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik; artikel 50 bis van Richtlijn 81/851/EEG.

van Richtlijn 75/319/EEG<sup>(14)</sup> (indien deze niet reeds aan de instanties is verstrekt) als er een verandering in de verpakkingsgrootte is overeenkomstig de reeds toegelaten verpakkingsgroottes.

- e) indien van toepassing, een algehele motivering indien er een verandering in verpakkingsgrootte overeenkomstig de reeds toegelaten verpakkingsgroottes is.

#### 2. Procedure

Naar het oordeel van de Commissie moet de bevoegde instantie eventuele bezwaren binnen 30 dagen indienen en daarbij gedetailleerd aangeven op welke gronden deze gebaseerd zijn. Uiteraard moet een parallelle distributeur als groothandelaar voldoen aan de verplichtingen krachtens de artikelen 5 en 8 van Richtlijn 92/25/EEG<sup>(15)</sup>.

Volgens de huidige jurisprudentie van het Hof van Justitie van de Europese Gemeenschappen moet de parallelle distributeur de eigenaar van het handelsmerk vooraf meedelen dat het omgepakte product te koop wordt aangeboden. De eigenaar kan de parallelle distributeur er ook toe verplichten een voorbeeld van het omgepakte geneesmiddel te verstrekken voordat dit te koop wordt aangeboden, zodat hij kan controleren dat het uiterlijk na de ompakking niet zodanig is dat de reputatie van het handelsmerk wordt geschaad.

#### E. DE WEDERZIJDSE ERKENNINGSPROCEDURE

Een van de belangrijkste doelstellingen van de communautaire wederzijdse erkenningsprocedure in de nieuwe regeling is, met inachtneming van de bescherming van de volksgezondheid, te zorgen voor harmonisatie van de nationale vergunningen voor het in de handel brengen en dubbel werk bij de beoordeling te voorkomen. Daarnaast wordt de mogelijkheid geïntroduceerd bij verschil van mening tussen lidstaten de zaak aan de Gemeenschap voor te leggen (de arbitrageprocedure). Ongeacht hoe de harmonisatie tot stand is gekomen. (bijvoorbeeld door wederzijdse erkenning op verzoek van het bedrijf of de lidstaat, naar aanleiding van uiteenlopende beslissingen van de lidstaten of omdat er sprake is van een communautair belang), wanneer het eenmaal zover is mag de harmonisatie niet verloren gaan door latere procedures in verband met wijzigingen en geneesmiddelenbewaking.

<sup>(14)</sup> Voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik; artikel 24 van Richtlijn 81/851/EEG.

<sup>(15)</sup> Voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik; de artikelen 50 bis en 50 ter van Richtlijn 81/851/EEG.

## 1. Wettelijke bepalingen

Met Richtlijn nr. 93/39 (EEG) van de Raad <sup>(16)</sup> zijn bepalingen in de communautaire wetgeving inzake geneesmiddelen geïntroduceerd waarin het toepassingsgebied en de wijze van uitvoering van de wederzijdse erkenningsprocedure worden vastgelegd. De meest relevante bepalingen voor het toepassingsgebied en het functioneren van de wederzijdse erkenningsprocedure zijn:

- artikel 4, punt 11, van Richtlijn 65/65/EEG <sup>(17)</sup> waarin een verplichting is opgenomen om informatie aan de bevoegde instantie te verstrekken (deze bepaling is weliswaar niet direct gekoppeld aan wederzijdse erkenning, maar speelt voor de wederzijdse erkenningsprocedure een bijzonder belangrijke rol);
- aanvragen voor geneesmiddelen die reeds in andere lidstaat zijn toegelaten, dat wil zeggen wederzijdse erkenning op verzoek van een aanvrager (artikel 9 van Richtlijn 75/319/EEG <sup>(18)</sup>) en verplichte wederzijdse erkenning door de bevoegde instanties van de de lidstaten (artikel 7 bis van Richtlijn 65/65/EEG) <sup>(19)</sup>;
- gelijktijdige aanvragen voor geneesmiddelen die nog niet in een lidstaat zijn toegelaten (artikel 7, lid 2, van Richtlijn 65/65/EEG <sup>(20)</sup>).

## 2. Eind van de overgangperiode

Bij de vaststelling van deze bepalingen is een overgangperiode van drie jaar (1995 tot 1998) vastgesteld, zodat zowel de lidstaten als de industrie geleidelijk konden wennen aan het functioneren van de nieuwe regeling voordat deze verplicht werd. Dit betekende dat aanvragers die toegang wilden tot de markt in meer dan een lidstaat, konden kiezen tussen de wederzijdse erkenningsprocedure en onafhankelijke nationale aanvragen.

<sup>(16)</sup> Voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik: Richtlijn 93/40/EEG.

<sup>(17)</sup> Voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik moet een verwijzing naar dit artikel worden opgevat als een verwijzing naar artikel 5, punt 13, van Richtlijn 81/851/EEG.

<sup>(18)</sup> Voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik moet een verwijzing naar dit artikel worden opgevat als een verwijzing naar artikel 17 van Richtlijn 81/851/EEG.

<sup>(19)</sup> Voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik moet een verwijzing naar dit artikel worden opgevat als een verwijzing naar artikel 8bis van Richtlijn 81/851/EEG.

<sup>(20)</sup> Voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik moet een verwijzing naar dit artikel worden opgevat als een verwijzing naar artikel 8, lid 2, van Richtlijn 81/851/EEG.

Deze overgangperiode is op 31 december 1997 verstreken. Dit betekent dat de communautaire markt (wanneer niet de gecentraliseerde procedure wordt gevolgd) alleen toegankelijk is via wederzijdse erkenning. Voor een geneesmiddel dat in meer dan één lidstaat in de handel wordt gebracht, kan nu dus alleen nog maar de wederzijdse erkenningsprocedure worden gevolgd.

Dit betekent dat met ingang van 1 januari 1998 voor elke aanvraag <sup>(21)</sup> voor een vergunning voor een geneesmiddel waarvoor reeds een vergunning voor het in de handel brengen in een andere lidstaat is afgegeven, de communautaire wederzijdse erkenningsprocedure moet worden gevolgd, zodat uniforme beslissingen over de vergunning voor het in de handel brengen in de hele Europese interne markt worden gewaarborgd.

In deze context moet het specifieke geval worden genoemd waarin een aanvrager een aanvraag voor een geneesmiddel in één lidstaat tijdens een wederzijdse erkenningsprocedure intrekt om te voorkomen dat deze lidstaat de aanzet geeft tot een arbitrageprocedure (overeenkomstig artikel 10 van Richtlijn 75/319/EEG <sup>(22)</sup>). Aangezien de overgangperiode verstreken is, heeft deze aanvrager voor het desbetreffende geneesmiddel geen toegang meer tot de markt van de lidstaat waar de aanvraag is ingetrokken, omdat een onafhankelijke nationale vergunning om een reeds in een andere lidstaat toegelaten geneesmiddel in de handel te brengen illegaal is.

## 3. Toepassing van artikel 4, derde alinea, punt 11, van Richtlijn 65/65/EEG in de context van de wederzijdse erkenningsprocedure (documenten die door de aanvrager moeten worden ingediend)

Om een geneesmiddel in de handel te mogen brengen moet de aanvrager een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen indienen bij de bevoegde instanties van elke lidstaat waar het product in de handel zal worden gebracht. In Richtlijn 65/65/EEG wordt bepaald welke gegevens moeten worden verstrekt om de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van het geneesmiddel aan te tonen en welke administratieve gegevens moeten worden verstrekt. Daarnaast moeten de aanvragers om ervoor te zorgen dat de nodige informatie waarop de wederzijdse erkenning wordt gebaseerd, beschikbaar is, bij de indiening van hun aanvraag voldoen aan de bepalingen van artikel 4, derde alinea, punt 11, van Richtlijn 65/65/EEG en moeten deze gegevens geregeld worden bijgewerkt.

<sup>(21)</sup> Om precies te zijn: elke aanvraag die op of na 1 januari 1998 is gevalideerd.

<sup>(22)</sup> Voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik moet een verwijzing naar dit artikel worden opgevat als een verwijzing naar artikel 18, punt 13, van Richtlijn 81/851/EEG.

Dit artikel bevat een lijst van de gegevens en documenten die tegelijk met een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen moeten worden ingediend (ongeacht of het gaat om een aanvraag voor de gecentraliseerde vergunningsprocedure, een nationale vergunning of de wederzijdse erkenning van een nationale vergunning). Deze bepaling speelt echter vooral bij de wederzijdse erkenningsprocedure een bijzonder belangrijke rol. Krachtens punt 11 is elke aanvrager verplicht de volgende informatie te verstrekken:

- afschriften van een in een andere lidstaat of een derde land verkregen vergunning om het geneesmiddel in de handel te brengen, alsmede een lijst van de lidstaten waar een in overeenstemming met Richtlijn 65/65/EEG ingediende aanvraag voor een vergunning in behandeling is;
- afschriften van de samenvatting van de kenmerken van het product die door de aanvrager is voorgesteld of door de bevoegde instanties van de lidstaat is goedgekeurd;
- afschriften van de bijsluiter die overeenkomstig artikel 6 van Richtlijn 92/27/EEG is voorgesteld of overeenkomstig artikel 10 van dezelfde richtlijn door de bevoegde instanties van een lidstaat is goedgekeurd <sup>(23)</sup>;
- bijzonderheden omtrent eventuele in de Gemeenschap of in een derde land genomen beslissingen om een vergunning te weigeren en de redenen voor deze beslissingen.

Krachtens artikel 4, derde alinea, punt 11, moet de aanvrager „afschriften van een verkregen vergunning” indienen. De wetgeving verplicht de aanvrager er niet toe informatie te verstrekken over vergunningen die aan andere personen zijn verleend. Om te voorkomen dat deze bepaling wordt omzeild, moeten aanvragers die tot hetzelfde moederbedrijf of dezelfde groep bedrijven behoren, echter als één geheel worden beschouwd. Aanvragers die niet tot hetzelfde moederbedrijf of dezelfde groep bedrijven behoren maar een overeenkomst hebben gesloten (zoals licentiehouders) of die gezamenlijk optreden bij het in de handel brengen van het desbetreffende geneesmiddel in verschillende lidstaten, moeten in de zin van artikel 4, derde alinea, punt 11, ook als één geheel worden beschouwd.

Met name in een dergelijke context is er ook behoefte aan criteria om te bepalen wat de term „het desbetref-

fende geneesmiddel” inhoudt. De Commissie is van mening dat onder deze formulering elk geneesmiddel valt dat dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling aanzien van de werkzame stoffen (dat wil zeggen dezelfde sterkte) en dezelfde farmaceutische vorm heeft als het geneesmiddel waarvoor een vergunning wordt aangevraagd.

De aanvragers wordt echter dringend aangeraden de bevoegde instantie — krachtens artikel 4, derde alinea, punt 11, van Richtlijn 65/65/EEG — alle andere beschikbare informatie te zenden over soortgelijke of verwante vergunningen voor het in de handel brengen die hun zijn verleend of aanvragen die zij in andere lidstaten of in derde landen hebben ingediend. Wanneer deze informatie wordt ingediend, kan de bevoegde instantie gemakkelijker vaststellen dat eisen in de wetgeving niet worden omzijd. De indiening van deze informatie bij de bevoegde instantie is derhalve ook in het belang van de aanvrager en zal bijdragen tot een soepel en snel verloop van de procedure.

#### 4. De wederzijdse erkenningsprocedure op initiatief van de aanvrager (artikel 9 van Richtlijn 75/319/EEG)

##### a) De normale procedure

Artikel 9 van Richtlijn 75/319/EEG heeft betrekking op de wederzijdse erkenning door lidstaten („betrokken lidstaten”) van een nationale vergunning voor het in de handel brengen die reeds door een eerste lidstaat („referentielidstaat”) is verleend, wanneer deze procedure op initiatief van de aanvrager bij de indiening van zijn aanvraag in de betrokken lidstaten wordt gevolgd. Het artikel geldt expliciet uitsluitend voor de gevallen waarin reeds een vergunning voor het in de handel brengen in een andere lidstaat is verleend. Gevallen waarin identieke aanvragen in verschillende lidstaten in behandeling zijn en nog geen vergunning in een andere lidstaat is verleend, vallen niet onder dit artikel.

Overeenkomstig de bepalingen van artikel 9 moet de aanvrager aan de volgende voorwaarden voldoen:

- de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen moet in overeenstemming zijn met de voorschriften van de geneesmiddelenwetgeving, hetgeen betekent dat het een geldige aanvraag moet zijn die, voorzover van toepassing, vergezeld gaat van de in de artikelen 4, 4 bis en 4 ter van Richtlijn 65/65/EEG genoemde informatie en bescheiden;
- de aanvrager moet verklaren dat het ingediende dossier identiek is aan het door de eerste lidstaat geaccepteerde dossier en bevestigen dat de door hem voorgestelde samenvatting van de kenmerken

<sup>(23)</sup> Voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik: artikel 48 van Richtlijn 81/851/EEG.



van het product (SPC) identiek is aan de door de eerste lidstaat geaccepteerde SPC. Bovendien moet hij bevestigen dat alle in het kader van de procedure ingediende dossiers identiek zijn.

Wanneer een aanvrager aan deze voorwaarden voldoet, moet de eerste vergunning voor het in de handel brengen worden erkend, met name de door de eerste lidstaat goedgekeurde SPC. Wanneer een lidstaat niet bereid is de vergunning van de eerste lidstaat te erkennen, wordt de arbitrageprocedure gevolgd (artikel 10 van Richtlijn 75/319/EEG <sup>(24)</sup>).

b) *Identieke SPC's en identieke dossiers*

In artikel 9 wordt expliciet gesteld dat de door de aanvrager overeenkomstig artikel 4 bis van Richtlijn 65/65/EEG voorgestelde SPC identiek moet zijn aan de door de eerste lidstaat aanvaarde SPC. In deze bepaling wordt duidelijk gesteld dat de SPC's van geneesmiddelen waarvoor de wederzijdse erkenningsprocedure wordt gevolgd, identiek moeten zijn. Alleen de volgende delen van de SPC behoeven niet identiek te zijn:

- de „naam van het geneesmiddel” <sup>(25)</sup> (omdat de naam een formeel maar geen wezenlijk onderdeel van de identiteit van een geneesmiddel vormt); en
- de „naam van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen” (omdat aanvragers die tot hetzelfde moederbedrijf of dezelfde groep bedrijven behoren en aanvragers die overeenkomsten gesloten hebben of een gezamenlijk optreden bij het in de handel brengen van het desbetreffende geneesmiddel als één geheel moeten worden beschouwd).

De aanvragers dienen echter wel te beseffen dat normaal gesproken voor een identiek product een identieke naam moet worden gekozen, tenzij er dwingende redenen zijn om dit niet te doen.

Krachtens artikel „verklaart de aanvrager van wederzijdse erkenning dat het dossier volledig gelijk is aan

het door de eerste lidstaat aanvaarde dossier of geeft hij aan welke toevoegingen of wijzigingen zijn aangebracht”. Identieke geneesmiddelen met een identieke SPC moeten op identieke dossiers zijn gebaseerd, omdat eventuele wijzigingen die tussen de verlening van de eerste vergunning voor het in de handel brengen en een aanvraag voor wederzijdse erkenning zijn ingevoerd, ten minste aan de bevoegde instantie moeten zijn meegedeeld en reeds in het bestaande dossier voor het geneesmiddel moeten zijn opgenomen. Om ervoor te zorgen dat de harmonisatie bij de wederzijdse erkenningsprocedure volledig is, wordt dit punt expliciet in de wetgeving vermeld en wordt de aanvrager verzocht aan te geven of het eventueel nodig is het dossier bij een voorgenomen wederzijdse erkenning bij te werken.

c) *Inhoud van het dossier*

Met het feit dat de aanvrager van wederzijdse erkenning krachtens de wetgeving expliciet verplicht is tegelijk met de aanvraag alle relevante informatie en bescheiden in te dienen, wordt een algemeen beginsel van de wederzijdse erkenningsprocedure voor geneesmiddelen geïllustreerd: „elke betrokken lidstaat moet een volledig dossier ter beschikking hebben”. Het is dus niet de bedoeling van de wetgeving dat er een situatie ontstaat waarin slechts één lidstaat het volledige dossier heeft terwijl de andere betrokken lidstaten niet meer hebben dan het dossier in een andere lidstaat. Zoals uit de volgende uiteenzetting zal blijken, heeft dit feit met name voor de wederzijdse erkenning van generieke geneesmiddelen belangrijke gevolgen.

Zoals reeds eerder met nadruk is gesteld, moet de houder van de vergunning — tegelijk met de aanvraag voor wederzijdse erkenning — alle informatie en bescheiden indienen die in de artikelen 4 en 4 bis van Richtlijn 65/65/EEG worden genoemd.

In artikel 4, derde alinea, punt 8, onder a), wordt bepaald dat aanvragers in bepaalde uitzonderingsgevallen geen resultaten van farmacologische en toxicologische proeven of van klinische proeven behoeven in te dienen. Overeenkomstig het reeds genoemde beginsel dat „elke betrokken lidstaat een volledig dossier ter beschikking moet hebben” kan een aanvrager alleen van deze uitzonderingen bij de wederzijdse erkenningsprocedure gebruikmaken als ook in de lidstaat of lidstaten waar de wederzijdse erkenning wordt aangevraagd (de betrokken lidstaat of lidstaten) wordt voldaan aan de specifieke voorwaarden die in artikel 4, derde alinea, punt 8, onder a), worden genoemd <sup>(26)</sup>. De specifieke gevolgen hiervan zijn:

<sup>(24)</sup> Voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik moet een verwijzing naar dit artikel worden opgevat als een verwijzing naar artikel 18 van Richtlijn 81/851/EEG.

<sup>(25)</sup> Aan het eind van de wederzijdse erkenningsprocedure zal er slechts één goedgekeurde merknaam per verleende vergunning voor het in de handel brengen (nationale vergunningen voor het in de handel brengen) zijn, hetgeen in overeenstemming is met de huidige bepalingen van het communautair recht zoals uiteengezet onder punt C.

<sup>(26)</sup> Er moet op worden gewezen dat deze specifieke voorwaarden ondanks de invoering van de wederzijdse erkenningsprocedure (en de gecentraliseerde procedure) ongewijzigd zijn gebleven.

— Wanneer het gaat om artikel 4, derde alinea, punt 8, onder a), i) („geïnformeerde toestemming”), moet het geneesmiddel waarvan wordt beweerd dat het nieuwe geneesmiddel daaraan in wezen gelijkwaardig is, zowel in de referentielidstaat als de betrokken lidstaat of lidstaten zijn toegelaten en moet door de aanvrager in al deze lidstaten worden aangetoond dat het nieuwe geneesmiddel in wezen gelijkwaardig is (behalve wanneer voor het „oorspronkelijke geneesmiddel” in de betrokken lidstaten reeds de wederzijdse erkenningsprocedure is gevolgd; in dat geval is automatisch voldaan aan de criteria inzake het in wezen gelijkwaardig zijn). Bovendien moet de houder van de vergunning om het oorspronkelijke geneesmiddel in de handel te brengen toestemming hebben gegeven om in elke bij de procedure betrokken lidstaat de farmacologische, toxicologische of klinische gegevens in het dossier van het oorspronkelijke geneesmiddel te gebruiken.

— Wanneer het gaat om artikel 4, derde alinea, punt 8, onder a), ii) („bibliografische aanvraag”), moet de aanvrager de bij de wederzijdse erkenningsprocedure betrokken lidstaten een volledig dossier verstrekken waarin tevens door gedetailleerde verwijzing naar de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur, verstrekt overeenkomstig Richtlijn 75/318/EEG, wordt aangetoond dat het bestanddeel of de bestanddelen van het geneesmiddel reeds lang wordt of worden gebruikt. Tevens moet worden benadrukt dat de aanvraag moet voldoen aan alle eisen die in deze richtlijn zijn vastgesteld. De aanvrager mag uiteraard kiezen op welke literatuurgegevens de aanvraag in de referentielidstaat bepaalt het kader voor het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen waarvoor later de wederzijdse erkenningsprocedure wordt gevolgd. Krachtens bovengenoemde artikel moet met de ingediende gegevens worden aangetoond dat het bestanddeel of de bestanddelen van het geneesmiddel waarop de beoordeling betrekking heeft, een erkende werkzaamheid en een aanvaardbaar veiligheidsniveau biedt of bieden. In deze context ingediende aanvragen zijn per definitie volledig en onafhankelijk („autonome aanvragen”) en dit moet ook zo blijven.

— Wanneer het gaat om artikel 4, derde alinea, punt 8, onder a), iii) („generieke aanvraag”), moet het geneesmiddel waarvan wordt beweerd dat het nieuwe geneesmiddel daaraan in wezen gelijkwaardig is, in zowel de referentielidstaat als de betrokken lidstaat of lidstaten zijn toegelaten en moet door de aanvrager in alle betrokken lidstaten worden aangetoond dat het nieuwe geneesmiddel in wezen gelijkwaardig is, behalve wanneer voor het „oorspronkelijke geneesmiddel” reeds een communautaire procedure is gevolgd. In dat geval wordt in de betrokken lidstaten automatisch vol-

daan aan de criteria inzake het in wezen gelijkwaardig zijn, wanneer dit in de referentielidstaat wordt aangetoond.

Bovendien moet het geneesmiddel waarvan wordt beweerd dat het nieuwe geneesmiddel daaraan in wezen gelijkwaardig is, gedurende ten minste zes (of tien) jaar volgens de geldende communautaire bepalingen in de Gemeenschap zijn toegelaten. Indien de beschermingsperiode in alle betrokken lidstaten gelijk is, levert dit geen problemen op; als de beschermingsperiode in de betrokken lidstaat echter langer is dan in de referentielidstaat, is wederzijdse erkenning in de betrokken lidstaat niet mogelijk voordat de periode van tien jaar is verstreken.

d) *Specifieke gevallen in verband met generieke geneesmiddelen*

In de communautaire wetgeving zijn geen uitzonderingsbepalingen opgenomen ten aanzien van de generieke geneesmiddelen die in aanmerking komen voor de wederzijdse erkenningsprocedure en de tenuitvoerlegging van deze procedure voor deze geneesmiddelen.

Vanwege de specifieke kenmerken van deze geneesmiddelen wil de Commissie de aandacht vestigen op de volgende punten.

Bij aanvragen voor de wederzijdse erkenning van vergunningen om generieke geneesmiddelen in de handel te brengen in lidstaten waar de samenvatting van de kenmerken van het product (SPC) van het oorspronkelijke geneesmiddel waarvan wordt beweerd dat het generieke geneesmiddel daaraan in wezen gelijkwaardig is, niet is geharmoniseerd, moet door de aanvrager in alle betrokken lidstaten worden aangetoond dat het generieke geneesmiddel in wezen gelijkwaardig is. Met name moeten alle indicaties in de SPC die in de generieke aanvraag (zoals die door de referentielidstaat is goedgekeurd) is voorgesteld, ook voorkomen in de SPC van het oorspronkelijke geneesmiddel, die echter wel althans in sommige van de betrokken lidstaten nog andere indicaties mag bevatten.

Om aan te tonen dat het generieke geneesmiddel in wezen gelijkwaardig is, kan het nodig zijn adequaat onderzoek naar de biologische beschikbaarheid uit te voeren. Ook wanneer de oorspronkelijke geneesmiddelen (of, om exacter te zijn, de SPC's van de oorspronkelijke geneesmiddelen) echter (nog) niet geharmoniseerd zijn, moeten de lidstaten rekening houden — voorzover dit mogelijk en relevant is — met de resultaten van het onderzoek naar de biologische beschikbaarheid die in de referentielidstaat zijn gebruikt.

Bij de wederzijdse erkenning van een vergunning om een „generiek” geneesmiddel in de handel te brengen kunnen problemen ontstaan omdat in sommige gevallen de wederzijdse erkenning leidt tot (horizontale) harmonisatie van de SPC van een generiek geneesmiddel in de verschillende lidstaten, maar (verticale) dissonanten binnen bepaalde lidstaten tussen de geharmoniseerde SPC van het generieke geneesmiddel en de SPC van het oorspronkelijke geneesmiddel in dezelfde lidstaat. Dit komt doordat het „oorspronkelijke” geneesmiddel waarvoor de eerste vergunning voor het in de handel brengen aan het oorspronkelijke bedrijf is verleend en waarvan wordt gesteld dat het nieuwe geneesmiddel daaraan „in wezen gelijkwaardig” is, niet altijd in alle lidstaten dezelfde SPC heeft. Deze situatie is aanvaardbaar zolang er geen problemen voor de volksgezondheid ontstaan. Wanneer er een ernstig risico voor de volksgezondheid ontstaat (waarbij het vooral gaat om contra-indicaties, bijwerkingen en voorzorgsmaatregelen bij het gebruik), moet voor het generieke geneesmiddel een arbitrageprocedure krachtens artikel 10 van Richtlijn 75/319/EEG worden gevolgd en zal een procedure op basis van artikel 11 van dezelfde richtlijn zorgen voor parallelle harmonisatie van de nationale SPC's van het oorspronkelijke geneesmiddel.

#### 5. De wederzijdse erkenningsprocedure op initiatief van een lidstaat (artikel 7 bis van Richtlijn 65/65/EEG)

Krachtens artikel 7 bis van Richtlijn 65/65/EEG (dat met ingang van 1 januari 1998 bindend is geworden) zijn de lidstaten verplicht, telkens wanneer dit van toepassing is, onafhankelijk van het optreden dat door de aanvrager is gekozen, een wederzijdse erkenningsprocedure te starten. Deze bindende bepaling geldt voor alle aanvragen die op of na 1 januari 1998 zijn gevalideerd. Dit betekent dat met ingang van 1 januari 1998 voor elke aanvraag die betrekking heeft op een geneesmiddel waarvoor reeds in een andere lidstaat een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, de wederzijdse erkenningsprocedure moet worden gevolgd.

Deze procedure moet derhalve worden beschouwd als een „veiligheidsnet”, waarmee de lidstaten kunnen zorgen voor een efficiënte tenuitvoerlegging van de bepalingen van het communautair recht op het gebied van de wederzijdse erkenning van nationale vergunningen voor het in de handel brengen.

In deze context is de Commissie van mening dat verschillen tussen de reeds in één lidstaat goedgekeurde SPC en de voorgestelde SPC die deel uitmaakt van de

aanvraag die in een andere lidstaat in behandeling is, niet automatisch verhinderen dat laatstgenoemde aanvraag de aanzet geeft tot een wederzijdse erkenningsprocedure<sup>(27)</sup>. Indien deze verschillen geen therapeutische implicaties hebben<sup>(28)</sup>, hetgeen betekent dat beide geneesmiddelen dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling ten aanzien van de werkzame stoffen (dat wil zeggen dezelfde sterkte) en dezelfde farmaceutische vorm hebben, moeten zij als één geneesmiddel worden beschouwd en moet een wederzijdse erkenningsprocedure worden gevolgd.

Wanneer het echter gaat om een geneesmiddel waarvan overeenkomstig artikel 4, derde alinea, punt 8, onder a), punt ii), van Richtlijn 65/65/EEG („bibliografische aanvraag”) is aangetoond dat het reeds lang wordt gebruikt, waarbij dit lange gebruik wordt gebaseerd op gegevens die betrekking hebben op een bestaande groep geneesmiddelen met verschillende SPC's in de lidstaten, kunnen er nog steeds onafhankelijke nationale procedures worden gevolgd voor zover er geen sprake is van communautaire harmonisatie van het gebruik van het bestanddeel of de bestanddelen van dit geneesmiddel, artikel 7 bis van Richtlijn 75/319/EEG is namelijk niet bedoeld om te zorgen voor de harmonisatie van een volledige therapeutische klasse of een volledige groep geneesmiddelen. Dit neemt niet weg dat artikel 11 van dezelfde richtlijn uiteraard wel van toepassing blijft.

#### 6. Gelijktijdige aanvragen (artikel 7, lid 2, van Richtlijn 65/65/EEG)

Artikel 7, lid 2, van Richtlijn 65/65/EEG biedt de lidstaten de mogelijkheid een wederzijdse erkenningsproce-

<sup>(27)</sup> Deze bepaling geldt uiteraard alleen als de aanvragen in de betrokken lidstaten door dezelfde persoon zijn ingediend. Aanvragers die tot hetzelfde moederbedrijf of dezelfde groep bedrijven behoren, moeten echter als één geheel worden beschouwd. Aanvragers die niet tot hetzelfde moederbedrijf of dezelfde groep bedrijven behoren maar een overeenkomst hebben gesloten (zoals licentiehouders) of die gezamenlijk optreden bij het in de handel brengen van het desbetreffende geneesmiddel in verschillende lidstaten, moeten ook als één geheel worden beschouwd (zie tevens punt E.3).

<sup>(28)</sup> Dezelfde aanpak is reeds in de context van parallelle invoer door het Hof van Justitie gevolgd om te bepalen of het ingevoerde geneesmiddel hetzelfde is als het reeds in het land van invoer in de handel gebrachte geneesmiddel en derhalve onder dezelfde vergunning voor het in de handel brengen kan vallen (zie bijvoorbeeld zaak C-201/94, The Queen tegen Medicines Control Agency, ex parte Smith & Nephew Pharmaceuticals Ltd, Jurispr. 1996, blz. I-5846).

dure te starten wanneer een in een lidstaat ingediende aanvraag reeds daadwerkelijk in een andere lidstaat in behandeling is.

Deze bepaling heeft expliciet uitsluitend betrekking op gevallen waarin identieke aanvragen in verschillende lidstaten in behandeling zijn en nog niet in een andere lidstaat een vergunning is verleend. Wanneer reeds in een andere lidstaat een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, is dit artikel niet van toepassing. In dat geval is artikel 7 bis van Richtlijn 65/65/EEG van toepassing.

Het woord „kan” in lid 2 van artikel 7 houdt in dat de betrokken lidstaat de keuze heeft tussen schorsing van de vergunningsprocedure om het beoordelingsverslag dat door de andere lidstaat wordt opgesteld af te wachten en verdere behandeling van de aanvraag. Deze bepaling is en blijft geldig voor alle na 1 januari 1995 ingediende aanvragen. De inwerkingtreding van artikel 7 bis op 1 januari 1998 heeft geen directe gevolgen voor de toepasbaarheid van deze bepaling. Krachtens artikel 7, lid 2, „kunnen” verschillende lidstaten dus zelfs na 1 januari 1998 de parallelle behandeling van tegelijkertijd ingediende en identieke aanvragen voortzetten. Dit is echter een theoretische mogelijkheid, want zodra een van de twee lidstaten daadwerkelijk een vergunning voor het in de handel brengen verleent, is artikel 7 bis van Richtlijn 65/65/EEG van toepassing en moet de lidstaat die nog geen vergunning heeft verleend overeenkomstig dit artikel een wederzijdse erkenningsprocedure starten.

Aangezien de aanvraag in de andere lidstaat daadwerkelijk in behandeling moet zijn, verplicht dit mechanisme de lidstaten tot actieve samenwerking. Nadat de lidstaat die zijn beoordeling tijdelijk heeft stopgezet, heeft vastgesteld dat de aanvraag daadwerkelijk in behandeling is, stelt hij de andere (referentie)lidstaat en de aanvrager op de hoogte van zijn besluit om het gedetailleerde onderzoek van de aanvraag tijdelijk stop te zetten.

Binnen 90 dagen na ontvangst van het beoordelingsrapport dat tijdens de behandeling van de aanvraag is opgesteld, erkent de lidstaat die het onderzoek heeft stopgezet de beslissing van de andere (referentie)lidstaat en de door deze lidstaat goedgekeurde SPC of volgt hij, indien hij van mening is dat er goede redenen zijn om aan te nemen dat de vergunning voor het geneesmiddel een risico voor de volksgezondheid kan opleveren, de proce-

dures die zijn beschreven in de artikelen 10, 11 en 12 van Richtlijn 75/319/EEG („arbitrageprocedure”).

## 7. Behoud van harmonisatie

Zoals reeds met nadruk is gesteld, is de wederzijdse erkenning van vergunningen om geneesmiddelen in de handel te brengen gebaseerd op het beginsel dat de SPC's voor geneesmiddelen waarvoor de wederzijdse erkenningsprocedure is gevolgd, in alle betrokken lidstaten identiek zijn en blijven. Dit beginsel is vastgelegd in artikel 15 van Richtlijn 75/319/EEG en geldt uiteraard voor alle vergunningen voor het in de handel brengen die volgens de procedures van artikel 9 van Richtlijn 75/319/EEG en de artikelen 7 en 7 bis van Richtlijn 65/65/EEG zijn verleend.

Het beginsel dat de bereikte harmonisatie ook behouden moet blijven, geldt echter niet alleen voor geneesmiddelen waarvoor de wederzijdse erkenningsprocedure is gevolgd. Zoals reeds eerder is gesteld, geldt het ook voor alle andere gevallen waarin een SPC via een communautaire procedure volledig of gedeeltelijk is geharmoniseerd.

In onderstaande lijst wordt aangegeven wanneer vergunningen in elk geval als in alle betrokken lidstaten geharmoniseerd moeten worden beschouwd:

- geneesmiddelen die zijn geacht binnen het toepassingsgebied van Richtlijn 87/22/EEG (de voormalige overlegprocedure)<sup>(29)</sup> te vallen;
- geneesmiddelen waarvoor de wederzijdse erkenningsprocedure overeenkomstig de artikelen 7 en 7 bis van Richtlijn 65/65/EEG is gevolgd;
- geneesmiddelen waarvoor overeenkomstig artikel 9, lid 4, van Richtlijn 75/319/EEG een vergunning is verleend;
- geneesmiddelen waarvoor de procedures van de artikelen 11 en 12 van Richtlijn 75/319/EEG<sup>(30)</sup> zijn gevolgd.

<sup>(29)</sup> PB L 15 van 17.1.1987, blz. 38, ingetrokken bij Richtlijn 93/41/EEG.

<sup>(30)</sup> Voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik moet een verwijzing naar dit artikel worden opgevat als een verwijzing naar artikel 19 of artikel 20 van Richtlijn 81/851/EEG.

## 8. Vaste geneesmiddelencombinaties

Er kunnen vragen rijzen ten aanzien van de procedure die moet worden gevolgd voor de toelating van „combinatiepreparaten” (dat wil zeggen producten die twee of meer geneesmiddelen, zoals vaccins, in een vaste combinatie bevatten), wanneer de SPC van een of meer geneesmiddelen in het combinatiepreparaat al geharmoniseerd is. Strikt genomen is een combinatiepreparaat een apart en uniek product, waarvoor een aparte vergunning en een aparte SPC nodig zijn. Het combinatiepreparaat kan dan ook nooit worden beschouwd als „hetzelfde als” of „identiek aan” een geneesmiddel in het combinatiepreparaat. Toch is een bevoegde instantie — in de hier beschreven situatie — verplicht rekening te houden met de reeds bereikte harmonisatie en deze in acht te nemen, voorzover het gaat om de beoordeling van één of meer onderdelen van het combinatiepreparaat. Anders zou er duidelijk aanleiding zijn om gebruik te maken van de bepalingen van artikel 12 van Richtlijn 75/319/EEG om de harmonisatie te behouden.

## 9. Toepassing van de bepalingen inzake wederzijdse erkenning op „assortimentsuitbreidingen” van niet-geharmoniseerde nationale vergunningen voor het in de handel brengen

Bij sommige fundamentele wijzigingen (bijvoorbeeld wijzigingen in de therapeutische indicaties of wijzigingen in de sterkte, de farmaceutische vorm en de toedieningsweg) in een vergunning voor het in de handel brengen moet een aanvraag voor een nieuwe vergunning worden ingediend.

Het feit dat aanvragen voor dergelijke wijzigingen moeten worden ingediend via de wetenschappelijke beoordelingsprocedure die normaal gesproken vereist is voor nieuwe aanvragen en niet via een meer vereenvoudigde procedure („wijzigingsprocedure”), mag niet verhullen dat de aanvrager naar het oordeel van de Commissie in dat geval een wijziging in een bestaande vergunning voor het in de handel brengen aanvraagt en niet een volledig nieuwe vergunning. Dergelijke wijzigingen die betrekking hebben op nieuwe doseringen, nieuwe farmaceutische vormen of nieuwe indicaties, worden met opzet assortimentsuitbreidingen van een bestaande vergunning voor het in de handel brengen genoemd.

In deze context moet het geval worden genoemd waarin een aanvrager oorspronkelijk voor hetzelfde geneesmiddel twee verschillende en zuiver nationale vergunningen in verschillende lidstaten heeft gekregen. Als dezelfde aanvrager later wenst — door aanvragen voor veranderingen of wijzigingen in de nationale vergunningen in te dienen — geharmoniseerde nationale vergunningen in verschillende lidstaten te krijgen, zou een dergelijk geval uiteraard niet van het toepassingsgebied van de wederzijdse erkenningsprocedure kunnen worden uitgesloten.

In een dergelijk geval moet de aanvraag voor de desbetreffende verandering of wijziging worden beschouwd als een aanvraag voor een vergunning voor hetzelfde geneesmiddel in de zin van artikel 9 van Richtlijn 75/319/EEG, met alle daaruit voortvloeiende juridische consequenties.

Het spreekt vanzelf dat — net als bij andere gevallen van wederzijdse erkenning — moet worden voldaan aan de eis dat het geneesmiddel identiek is en het dossier identiek en volledig is. Met andere woorden, voordat een wederzijdse erkenningsprocedure voor „assortimentsuitbreidingen” kan worden gevolgd, moet de aanvrager de reeds goedgekeurde nationale SPC's harmoniseren om zijn aanvragen in alle betrokken lidstaten met hetzelfde dossier te kunnen ondersteunen. Voor deze „harmonisatie vooraf” kan worden gezorgd door een aantal gecoördineerde nationale wijzigingsprocedures<sup>(31)</sup> of door de communautaire procedure zoals bepaald in artikel 11 van Richtlijn 75/319/EEG te volgen. Indien de aanvrager ervoor kiest een volledig nieuw dossier in te dienen zonder verwijzingen naar de dossiers waarmee de bestaande nationale vergunningen zijn ondersteund, is deze harmonisatie vooraf uiteraard niet nodig.

## CONCLUSIE

De nieuwe communautaire regeling voor vergunningen voor het in de handel brengen is in 1993 ingevoerd om te zorgen voor harmonisatie en samenhang op een zeer specifieke markt, die ondanks bijna 30 jaar werken aan gemeenschappelijke technische normen en criteria nog steeds sterk heterogeen en gecompartmenteerd was. Sinds 1995 en nog meer sinds 1 januari 1998, toen de termijn voor de overgangsregeling voor de wederzijdse erkenningsprocedure verstreek, is er een nieuw Europees juridisch kader dat moet worden gebruikt om te zorgen voor een geleidelijke, continue en blijvende harmonisatie van alle geneesmiddelen die in de Gemeenschap in de handel komen.

De nieuwe communautaire regeling voor vergunningen voor het in de handel brengen zorgt voor deze harmonisatie en is om drie redenen een goede zaak. Voor de burgers van Europa betekent de regeling een waarborg dat nieuwe geneesmiddelen die in de Gemeenschap in de handel worden gebracht, onafhankelijk, aan de hand van hoge wetenschappelijke normen op hun kwaliteit, veilig-

<sup>(31)</sup> Verordening (EG) nr. 541/95 is niet van toepassing op onafhankelijke nationale vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor geen communautaire procedure is gevolgd.

heid en werkzaamheid zijn beoordeeld en dat ernaar wordt gestreefd dat dezelfde geneesmiddelen in de hele Europese Unie onder dezelfde omstandigheden worden gebruikt. Voor de farmaceutische industrie betekent de regeling een snelle toegang tot de interne markt van Europa via een procedure voor één vergunning voor de hele Gemeenschap of via wederzijdse erkenning. Tenslotte is het zeker niet minder belangrijk dat de verlening van vergunningen voor en het toezicht op geneesmiddelen rationeler kunnen worden georganiseerd doordat er een eind komt aan de herhaalde beoordeling, die kenmerkend was voor het oude systeem.

De rol van de overheid op nationaal en communautair niveau blijft echter beperkt tot het creëren van een goed economisch en regelgevend klimaat en het zijn dan ook de deelnemers aan het economisch verkeer die de interne markt tot een succes moeten maken. In deze context is het van het grootste belang dat de farmaceutische bedrijven volledig in het nieuwe juridische en regelgevende kader geïntegreerd raken en bij hun verschillende projecten en bedrijfsstrategieën afdoende rekening houden met de nieuwe „spelregels”.

De lidstaten hebben hard gewerkt aan de invoering van wetgeving voor de interne markt en de toepassing van communautaire richtsnoeren voor de ontwikkeling van geneesmiddelen. Door uiteenlopende -interpretaties binnen nationale overheidsinstanties, een zekere onwil om af te gaan op de wetenschappelijke beoordeling van andere lidstaten en aanvullende omslachtige nationale administratieve procedures (afgifte van administratieve besluiten) is het echter nog niet mogelijk geweest volledig te profiteren van de nieuwe procedures. Deze vertragen op nationaal niveau blijven afbreuk doen aan de positieve bijdrage van de interne markt tot de toegang van de bevolking en de patiënten tot geneesmiddelen.

Om verbetering te brengen in deze toestand en meer in het algemeen om de procedures beter te laten functioneren kunnen wijzigingen in de huidige wetteksten nodig zijn; dit onderwerp zal aan de orde komen tijdens de algehele evaluatie van de nieuwe regeling, die in het jaar 2000 moet plaatsvinden. Om deze evaluatie te kunnen voorbereiden zou de Commissie graag bijdragen ontvangen van de nationale instanties, het EMEA en alle andere betrokken partijen (consumenten- en patiëntenverenigingen, farmaceutische bedrijven, industrieverenigingen enz.).

---

#### Verklaring van geen bezwaar tegen een aangemelde concentratie

(Zaak nr. IV/M.1218 — **Packaging International BV/NV Koninklijke KNP BT**)

(98/C 229/04)

(Voor de EER relevante tekst)

Op 3 juli 1998 heeft de Commissie besloten zich niet te verzetten tegen bovengenoemde aangemelde concentratie en deze verenigbaar met de gemeenschappelijke markt te verklaren. Deze beschikking is gebaseerd op artikel 6, lid 1, onder b), van Verordening (EEG) nr. 4064/89 van de Raad. De volledige tekst van de beschikking is enkel beschikbaar in het Engels en zal openbaar gemaakt worden na verwijdering van alle zakengeheimen. De tekst zal verkrijgbaar zijn:

- op papier bij de verkooppunten van het Bureau voor officiële publicaties der Europese Gemeenschappen (zie lijst op de laatste omslagzijde);
- in elektronische vorm in de „CEN”-versie van de Celex-database, onder documentnummer 398M1218. Celex is het geautomatiseerde documentatiesysteem van het Europees Gemeenschapsrecht. Voor verdere informatie in verband met abonnementen, gelieve contact op te nemen met:

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

---