

RICHTLIJN 1999/83/EG VAN DE COMMISSIE**van 8 september 1999****houdende wijziging van de bijlage van Richtlijn 75/318/EEG van de Raad betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de lidstaten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op farmaceutische specialiteiten****(Voor de EER relevante tekst)**

DE COMMISSIE VAN DE EUROPESE GEMEENSCHAPPEN,

Gelet op het Verdrag tot oprichting van de Europese Gemeenschap,

Gelet op Richtlijn 75/318/EEG van de Raad van 20 mei 1975 betreffende de onderlinge aanpassing van de wetgevingen van de lidstaten inzake de analytische, toxicologisch-farmacologische en klinische normen en voorschriften betreffende proeven op farmaceutische specialiteiten ⁽¹⁾, laatstelijk gewijzigd bij Richtlijn 93/39/EEG ⁽²⁾, inzonderheid op artikel 2 bis, eerste alinea,

- (1) Overwegende dat het krachtens artikel 4, tweede alinea, punt 8, onder a) en b), van Richtlijn 65/65/EEG van de Raad van 26 januari 1965 betreffende de aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake farmaceutische specialiteiten ⁽³⁾ mogelijk is de resultaten van farmacologische en toxicologische proeven dan wel klinische proeven te vervangen door gedetailleerde verwijzingen naar de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur, indien kan worden aangetoond dat het bestanddeel of de bestanddelen van het geneesmiddel reeds lang in de medische praktijk wordt of worden gebruikt en een erkende werkzaamheid alsmede een aanvaardbaar veiligheidsniveau biedt of bieden;
- (2) Overwegende dat in artikel 1, tweede alinea, van Richtlijn 75/318/EEG wordt bepaald dat indien krachtens artikel 4, tweede alinea, punt 8, onder a) en b), van Richtlijn 65/65/EEG verwijzingen naar gepubliceerde gegevens worden ingediend (bibliografische aanvragen), de bepalingen van Richtlijn 75/318/EEG „van overeenkomstige toepassing” zijn;
- (3) Overwegende dat, gezien de steeds snellere innovatie en publicatie van innovatie en de steeds strengere eisen die in de communautaire geneesmiddelenwetgeving aan nieuwe geneesmiddelen worden gesteld, de voorwaarden voor bibliografische aanvragen strikter moeten worden omschreven en de betekenis van „van overeenkomstige toepassing” in de tweede alinea van artikel 1 van Richtlijn 75/318/EEG nauwkeuriger moet worden bepaald;
- (4) Overwegende dat ervoor moet worden gezorgd dat de mogelijkheid om „bibliografische aanvragen” in te dienen innoverende bedrijven er niet van weerhoudt de resultaten van hun onderzoek zo snel mogelijk te publiceren;
- (5) Overwegende dat derhalve gedetailleerdere gemeenschappelijke opvattingen omtrent de voorwaarden voor „bibliografische aanvragen” en met name de betekenis

van „reeds lang gebruikt” in de zin van artikel 4, tweede alinea, punt 8, onder a) en b), van Richtlijn 65/65/EEG dienen te worden vastgesteld;

- (6) Overwegende dat met name duidelijk dient te worden gesteld dat „literatuurverwijzingen” naar andere gegevensbronnen (zoals onderzoek na het in de handel brengen, epidemiologisch onderzoek en met vergelijkbare producten uitgevoerde studies) en niet alleen proeven als een deugdelijk bewijs van de veiligheid en de werkzaamheid van een geneesmiddel kunnen fungeren, indien de aanvrager op bevredigende wijze uiteenzet en motiveert waarom deze gegevensbronnen worden gebruikt;
- (7) Overwegende dat de in deze richtlijn vastgelegde voorschriften in hoge mate in overeenstemming zijn met de huidige bestuurlijke gebruiken in de meeste lidstaten;
- (8) Overwegende dat deze wijziging de lidstaten kan helpen bij de oplossing van praktische problemen waarmee ze bij de verlening van vergunningen voor oude geneesmiddelen worden geconfronteerd;
- (9) Overwegende dat de in deze richtlijn vervatte maatregelen in overeenstemming zijn met het advies van het Permanent Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik,

HEEFT DE VOLGENDE RICHTLIJN VASTGESTELD:

Artikel 1

De bijlage van Richtlijn 75/318/EEG wordt gewijzigd overeenkomstig de bijlage van deze richtlijn.

Artikel 2

1. De lidstaten doen de nodige wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen in werking treden om uiterlijk op 1 maart 2000 aan deze richtlijn te voldoen.
2. Wanneer de lidstaten de in lid 1 bedoelde bepalingen aannemen, wordt in die bepalingen naar de onderhavige richtlijn verwezen of wordt hiernaar verwezen bij de officiële bekendmaking van die bepalingen. De regels voor deze verwijzing worden vastgesteld door de lidstaten.
3. De lidstaten delen de Commissie de tekst van de bepalingen van intern recht mede die zij op het onder deze richtlijn vallende gebied vaststellen.

⁽¹⁾ PB L 147 van 9.6.1975, blz. 1.⁽²⁾ PB L 214 van 24.8.1993, blz. 22.⁽³⁾ PB 22 van 9.2.1965, blz. 369/65.

Artikel 3

Deze richtlijn treedt in werking op de derde dag volgende op die van haar bekendmaking in het *Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen*.

Artikel 4

Deze richtlijn is gericht tot de lidstaten.

Gedaan te Brussel, 8 september 1999.

Voor de Commissie

Karel VAN MIERT

Lid van de Commissie

BIJLAGE

1. In deel 3 van de bijlage van Richtlijn 75/318/EEG wordt een nieuw punt I ingevoegd:

„I. Reeds lang in de medische praktijk gebruikt

Om overeenkomstig artikel 4, tweede alinea, punt 8, onder a), punt ii), van Richtlijn 65/65/EEG aan te tonen dat het bestanddeel of de bestanddelen van een geneesmiddel reeds lang in de medische praktijk wordt of worden gebruikt en een aanvaardbaar veiligheidsniveau biedt of bieden, zijn de volgende specifieke voorschriften van toepassing:

- a) Factoren waarmee rekening moet worden gehouden bij de bepaling of een bestanddeel van een geneesmiddel „reeds lang in de medische praktijk wordt gebruikt”, zijn de tijd gedurende welke de stof is gebruikt, kwantitatieve aspecten van het gebruik van de stof, de mate van wetenschappelijke belangstelling voor het gebruik van de stof (zoals die tot uiting komt in de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur) en de samenhang in de wetenschappelijke beoordeling. De periode die nodig is om te bepalen of een stof „reeds lang in de medische praktijk wordt gebruikt”, kan derhalve van geval tot geval verschillen. De periode die nodig is om te bepalen of een bestanddeel van een geneesmiddel „reeds lang in de medische praktijk wordt gebruikt”, kan echter in geen geval korter zijn dan één decennium, gerekend vanaf het eerste systematische en gedocumenteerde gebruik van die stof als geneesmiddel in de EU.
- b) De door de indiener van de aanvraag verstrekte documentatie moet alle aspecten van de veiligheidsbeoordeling bestrijken en (een verwijzing naar) een overzicht van de relevante literatuur bevatten, waarbij rekening wordt gehouden met de resultaten van onderzoek voor en na het in de handel brengen en de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur over de opgedane ervaring in de vorm van epidemiologisch onderzoek en met name vergelijkend epidemiologisch onderzoek. Hierbij moet alle documentatie worden ingediend, ongeacht of deze positief of negatief is.
- c) Bijzondere aandacht moet worden besteed aan eventuele ontbrekende informatie en indien wordt gesteld dat een aanvaardbaar veiligheidsniveau ondanks het ontbreken van bepaalde onderzoekresultaten kan worden aangetoond, moet hiervan een motivering worden gegeven.
- d) In het deskundigenrapport moet worden uiteengezet wat de relevantie is van eventuele ingediende gegevens die betrekking hebben op een ander product dan hetgeen in de handel zal worden gebracht. Er moet worden geëvalueerd of het onderzochte geneesmiddel ondanks de bestaande verschillen als vergelijkbaar kan worden beschouwd met het product waarvoor een vergunning wordt verleend.
- e) Ervaring na het in de handel brengen met andere producten die dezelfde bestanddelen bevatten is bijzonder belangrijk en de aanvrager dient uitdrukkelijk rekening te houden met dit aspect.”.

2. In deel 4 van de bijlage van Richtlijn 75/318/EEG wordt een nieuw punt I ingevoegd:

„I. Reeds lang in de medische praktijk gebruikt

Om overeenkomstig artikel 4, tweede alinea, punt 8, onder a), punt ii), van Richtlijn 65/65/EEG aan te tonen dat het bestanddeel of de bestanddelen van een geneesmiddel reeds lang in de medische praktijk wordt of worden gebruikt en een erkende werkzaamheid biedt of bieden, zijn de volgende specifieke voorschriften van toepassing:

- a) Factoren waarmee rekening moet worden gehouden bij de bepaling of een bestanddeel van een geneesmiddel „reeds lang in de medische praktijk wordt gebruikt”, zijn de tijd gedurende welke de stof is gebruikt, kwantitatieve aspecten van het gebruik van de stof, de mate van wetenschappelijke belangstelling voor het gebruik van de stof (zoals die tot uiting komt in de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur) en de samenhang in de wetenschappelijke beoordeling. De periode die nodig is om te bepalen of een stof „reeds lang in de medische praktijk wordt gebruikt”, kan derhalve van geval tot geval verschillen. De periode die nodig is om te bepalen of een bestanddeel van een geneesmiddel „reeds lang in de medische praktijk wordt gebruikt”, kan echter in geen geval korter zijn dan één decennium, gerekend vanaf het eerste systematische en gedocumenteerde gebruik van de stof als geneesmiddel in de EU.
- b) De door de indiener van de aanvraag verstrekte documentatie moet alle aspecten van de beoordeling van de werkzaamheid bestrijken en (een verwijzing naar) een overzicht van de relevante literatuur bevatten, waarbij rekening wordt gehouden met de resultaten van onderzoek voor en na het in de handel brengen en de gepubliceerde wetenschappelijke literatuur over de opgedane ervaring in de vorm van epidemiologisch onderzoek en met name vergelijkend epidemiologisch onderzoek. Hierbij moet alle documentatie worden ingediend, ongeacht of deze positief of negatief is.
- c) Bijzondere aandacht moet worden besteed aan eventuele ontbrekende informatie en indien wordt gesteld dat de werkzaamheid ondanks het ontbreken van bepaalde onderzoekresultaten kan worden aangetoond, moet hiervan een motivering worden gegeven.
- d) In het deskundigenrapport moet worden uiteengezet wat de relevantie is van eventuele ingediende gegevens die betrekking hebben op een ander product dan hetgeen in de handel zal worden gebracht. Er moet worden geëvalueerd of het onderzochte geneesmiddel ondanks de bestaande verschillen als vergelijkbaar kan worden beschouwd met het product waarvoor een vergunning wordt verleend.
- e) Ervaring na het in de handel brengen met andere producten die dezelfde bestanddelen bevatten is bijzonder belangrijk en de aanvrager dient uitdrukkelijk rekening te houden met dit aspect.”.